

Aus der Urologischen Klinik München-Planegg

Chefärzte: Prof. Dr. med. Martin Kriegmair

Dr. med. Ralph Oberneder

Nutzen der
Scherwellenelastographie (SWE)
zur Detektion
des Prostatakarzinoms
an einem
urologischen Zuweiserzentrum

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin

an der Medizinischen Fakultät der

Ludwig-Maximilians-Universität

zu München

vorgelegt von

Roland Manfred Lang

aus München

2019

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Martin Kriegmair

Mitberichterstatter: PD Dr. med. Boris Schlenker

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: Dr. med. Leopold Durner

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel

Tag der mündlichen Prüfung: 14.02.2019

1	Einleitung.....	- 5 -
2	Stand der Literatur	- 6 -
2.1	Physikalisch-technischer Hintergrund der SWE.....	- 6 -
2.1.1	Medizinisches Prinzip.....	- 6 -
2.1.2	Physikalische Prinzipien der Elastographie	- 7 -
2.1.3	Verschiedene Techniken der Elastographie: Übersicht	- 10 -
2.1.4	Strain elastography (SE) / real-time elastography (RTE)	- 11 -
2.1.5	Acoustic radiation force impulse imaging (ARFI)	- 12 -
2.1.6	Transient elastography (TE)	- 12 -
2.1.7	Point shear-wave elastography (pSWE).....	- 13 -
2.1.8	Shear-wave elastography (SWE).....	- 13 -
2.1.9	Technischer Vergleich von SE und SWE.....	- 15 -
2.2	Bedeutung der Elastographie zur Diagnostik des Prostatakarzinoms ...	- 16 -
2.2.1	Scherwellen-Elastographie (SWE).....	- 16 -
2.2.2	Real-time Elastographie (RTE)	- 25 -
2.2.3	Empfehlungsgrad der Elastographie nach Leitlinien	- 31 -
2.3	Bedeutung anderer bildgebender Verfahren zur Diagnostik des Prostatakarzinoms.....	- 32 -
2.3.1	Transrektaler Ultraschall	- 32 -
2.3.2	Transrektaler Doppler-Ultraschall	- 35 -
2.3.3	KM-Verstärkter Ultraschall (CEUS).....	- 38 -
2.3.4	Histoscanning	- 40 -
2.3.5	ANNA/C-TRUS	- 43 -
2.3.6	Multiparametrische MRT	- 45 -
2.4	Bedeutung nicht-bildgebender Verfahren zur Diagnostik des Prostatakarzinoms.....	- 58 -
2.4.1	Tastbefund	- 58 -
2.4.2	PSA-Wert	- 59 -
2.4.3	PCA3-Score	- 65 -
2.5	Aktuelle Leitlinienempfehlungen zu Indikation und Durchführung einer Prostatabiopsie	- 67 -
2.5.1	Deutsche Leitlinien zum Prostatakarzinom	- 67 -
2.5.2	Europäische Leitlinien zum Prostatakarzinom	- 68 -
2.5.3	Amerikanische Leitlinien zum Prostatakarzinom	- 70 -

2.6	Klinische Problematik.....	- 73 -
3	Material und Methoden	- 78 -
3.1	Studiensynopsis	- 78 -
3.1.1	Patientenkollektiv und Studiendesign	- 78 -
3.1.2	Klinische Fragestellung	- 78 -
3.1.3	Ein- und Ausschlusskriterien	- 78 -
3.1.4	Primäre und sekundäre Endpunkte	- 79 -
3.1.5	Rekrutierung der Patienten und Ablauf der Biopsie	- 79 -
3.1.6	Datenschutz und ethisch-rechtliche Aspekte.....	- 80 -
3.1.7	Ethikvotum	- 81 -
3.2	Basisuntersuchungen	- 81 -
3.2.1	Tastbefund der Prostata	- 81 -
3.2.2	PSA-Wert und Derivate.....	- 81 -
3.2.3	PCA3-Score.....	- 82 -
3.3	Bildgebende Verfahren	- 83 -
3.3.1	Präoperativ durchgeführte bildgebende Verfahren	- 83 -
3.3.2	Intraoperative Bildgebung	- 83 -
3.4	Prostatabiopsie	- 85 -
3.4.1	Präoperative Vorbereitung.....	- 85 -
3.4.2	Durchführung der Biopsie.....	- 85 -
3.4.3	Postoperative Nachsorge.....	- 87 -
3.5	Befundung der Biopsie.....	- 87 -
3.6	Datenerhebung und Dokumentation	- 88 -
3.6.1	Ablauf der retrospektiven Datenerfassung	- 88 -
3.6.2	Basisuntersuchungen.....	- 88 -
3.6.3	Bildgebung	- 88 -
3.6.4	Prostatabiopsie.....	- 89 -
3.6.5	Umfeldvariablen	- 90 -
3.6.6	Patientenspezifische Merkmale	- 90 -
3.7	Statistische Analyse.....	- 92 -
3.7.1	Definition und Überprüfung der Studien-Hypothesen	- 92 -
3.7.2	Definition des positiven Testergebnisses.....	- 93 -
3.7.3	Charakterisierung des Studienkollektivs	- 93 -

3.7.4	Analyse des prädiktiven Wertes begleitender Merkmale des Studienkollektivs.....	- 94 -
3.7.5	Analyse des Zusammenhangs von Karzinomnachweis und begleitenden Faktoren in Abhängigkeit des Index-Tests.....	- 94 -
3.7.6	Evaluation der statistischen Teststärke (Power) im Rahmen der vorhandenen Fallzahl.....	- 95 -
3.7.7	Durchführung der statistischen Analyse.....	- 96 -
4	Ergebnisse.....	- 97 -
4.1	Charakterisierung des Studienkollektivs.....	- 97 -
4.1.1	Größe der Stichprobe.....	- 97 -
4.1.2	Verteilung patientenspezifischer Merkmale des Studienkollektivs.....	- 97 -
4.1.3	Verteilung prostataspezifischer Befunde im Studienkollektiv	- 99 -
4.1.4	Charakterisierung der Umfeldvariablen	- 102 -
4.2	Biopsieergebnisse	- 103 -
4.2.1	Entnommene Biopsien	- 103 -
4.2.2	Ergebnisse je Patient	- 103 -
4.2.3	Ergebnisse je Biopsiezylinder.....	- 108 -
4.3	Detektion eines PCa in Abhängigkeit der Lokalisation	- 111 -
4.3.1	Detektionsrate je Region in Abhängigkeit des Verfahrens	- 111 -
4.3.2	Übereinstimmung der SWE-gesteuerten Biopsien mit den systematischen Biopsien	- 112 -
4.4	Vergleich Upgrading	- 113 -
4.5	Prädiktiver Wert von begleitenden Merkmalen und Umfeldvariablen. -	115 -
4.5.1	Tastbefund der Prostata	- 115 -
4.5.2	PSA-Wert	- 116 -
4.5.3	Prostatavolumen.....	- 120 -
4.5.4	PCA3-Score.....	- 121 -
4.5.5	Negative Prostatabiopsie in der Patientenanamnese.....	- 122 -
4.5.6	Alter.....	- 123 -
4.5.7	BMI	- 124 -
4.5.8	Zuweisende Ärzte.....	- 124 -
4.5.9	Operateur.....	- 126 -
4.5.10	Korrelation verschiedener Merkmale im Vergleich	- 127 -
4.6	Zusammenhang von Ergebnis des Index-Tests mit einem Karzinomnachweis sowie Einfluss begleitender Faktoren	- 130 -

5	Diskussion	- 136 -
5.1	Zusammenfassung und Bewertung der Ergebnisse	- 136 -
5.1.1	Betrachtung von patientenspezifischen Merkmalen und Einschlusskriterien.....	136 -
5.1.2	Interpretation der Biopsie-Ergebnisse und Überprüfung der Nullhypothesen	137 -
5.1.3	Betrachtung von begleitenden Merkmalen und Umfeldvariablen	141 -
5.1.4	Betrachtung des Zusammenhangs von positivem Index-Test mit einem Karzinomnachweis und begleitenden Faktoren.....	150 -
5.2	Vergleich der Ergebnisse mit anderen Studien zur SWE der Prostata	- 152 -
5.3	Vergleich der SWE mit anderen bildgebenden Verfahren der Prostata	- 158 -
5.3.1	Vergleich von SWE und RT-Elastographie der Prostata	158 -
5.3.2	Vergleich von SWE und konventionellem TRUS der Prostata.....	160 -
5.3.3	Vergleich von SWE und Doppler-Ultraschall der Prostata	162 -
5.3.4	Vergleich von SWE und CEUS der Prostata	163 -
5.3.5	Vergleich von SWE und Histoscanning der Prostata.....	164 -
5.3.6	Vergleich von SWE und ANNA/C-TRUS der Prostata	165 -
5.3.7	Vergleich von SWE und mpMRT der Prostata	165 -
5.4	Evaluation der SWE	- 168 -
5.4.1	Vorteile des Verfahrens	168 -
5.4.2	Nachteile und Limitationen des Verfahrens.....	168 -
5.4.3	Limitationen der Studie	172 -
6	Fazit.....	- 174 -
7	Literaturverzeichnis	- 176 -
8	Anhang.....	- 194 -
8.1	Abbildungsverzeichnis.....	- 194 -
8.2	Tabellenverzeichnis.....	- 195 -
8.3	Abkürzungsverzeichnis	- 196 -
8.4	Zusammenfassung.....	- 200 -
8.5	Lebenslauf.....	- 202 -
8.6	Eidesstattliche Versicherung	- 203 -

1 Einleitung

Für das Jahr 2012 wurden vom Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) im Robert Koch Institut 63.710 Neuerkrankungen für das Prostatakarzinom geschätzt. Damit ist das Prostatakarzinom - ohne Berücksichtigung des nicht-melanotischen Hautkrebses - die häufigste Krebserkrankung des Mannes und - betrachtet für die Gesamtbevölkerung - die zweithäufigste Krebserkrankung in Deutschland. Mehr Erkrankungen traten lediglich beim Mammakarzinom auf, dessen Häufigkeit für das Jahr 2012 auf 69.550 Neuerkrankungen geschätzt wurde. Des Weiteren steht das Prostatakarzinom mit geschätzten 12.957 Todesfällen im Jahr 2012 an dritter Stelle der krebsbedingten Todesursachen des Mannes in Deutschland. Mehr krebsbedingte Todesfälle beim Mann traten mit geschätzten 29.713 Fällen beim Lungenkrebs, bzw. mit 13.772 Fällen beim Darmkrebs auf (1).

Ein potentiell hilfreiches Verfahren um eine verbesserte primäre Detektion des Prostatakarzinoms zu erreichen, stellt die Scherwellenelastographie (SWE) dar. Mit dem Ziel einer Verbesserung der diagnostischen Genauigkeit wurde die SWE 2011 an der Urologischen Klinik München-Planegg eingeführt.

In der folgenden Arbeit wurde der diagnostische Nutzen der SWE für die Patienten unter den klinischen Bedingungen an einem urologischen Zuweiserzentrum evaluiert. Dabei wurden der technisch-physikalische Hintergrund der SWE erläutert, die Ergebnisse der SWE-gestützten Biopsie vorgestellt und diese mit den Ergebnissen anderer Arbeitsgruppen verglichen. Des Weiteren wurden die Ergebnisse der SWE den derzeit bekannten Daten anderer diagnostischer Verfahren, wie beispielsweise der multiparametrischen Magnetresonanztomographie (mpMRT), gegenüber gestellt und Vergleiche der verschiedenen Methoden vorgenommen.

2 Stand der Literatur

2.1 Physikalisch-technischer Hintergrund der SWE

Bamber et al. beschreiben im Artikel *"EFSUMB guidelines and recommendations on the clinical use of ultrasound elastography. Part 1: Basic principles and technology"* (2) sehr ausführlich die zugrunde liegenden technischen Prinzipien und die aktuell verfügbaren Arten der Elastographie.

Die im Abschnitt 2.1 dargestellten Erläuterungen zu Prinzip und physikalischem Hintergrund der Elastographie im Allgemeinen und der SWE im Speziellen, wurden insbesondere auf Grundlage des genannten Artikels erstellt.

2.1.1 Medizinisches Prinzip

Die diagnostische Technik der Palpation ist eine der ältesten überhaupt und wurde bereits im aus dem alten Ägypten stammenden „*Papyrus Edwin Smith*“ (3) erwähnt, welcher aus dem 17. Jahrhundert v. Chr. datiert.

Verschiedene Gewebsarten weisen häufig unterschiedliche Beschaffenheiten auf, die mittels Palpation wahrgenommen werden können. Unterschiede in der Gewebeschaffenheit innerhalb eines Organs können ihre Ursache in einer malignen Entartung dieses Areals haben: Karzinome tasten sich häufig als Verhärtungen. Diese können, wenn sie denn der Palpation zugänglich sind, mit dieser Technik erkannt werden und u. U. den Weg zur entsprechenden Diagnose weisen. Ein Vorteil dieser Technik ist die einfache Verfügbarkeit, problematisch sind allerdings die schlechte Objektivierbarkeit, die fehlende Möglichkeit der Messbarkeit sowie die Tatsache dass nur oberflächliche Organe, die einer Palpation zugänglich sind, untersucht werden können (2).

2.1.2 Physikalische Prinzipien der Elastographie

Durch Anwendung einer Kraft auf ein Gewebe kommt es darin zu Verschiebungen, Verformungen und Scherungen. Diese Deformationen breiten sich in Form von Scherwellen im Gewebe aus. Nach Beendigung der Kraftanwendung kehrt das Gewebe in seine Ausgangsposition zurück. Man spricht bei diesem Vorgang von einer elastischen Verformung.

Je nach Steifigkeit des Gewebes muss für einen gewissen Grad der Verformung eine bestimmte Kraft aufgewendet werden. Bei geringer Elastizität muss für eine relativ geringe Verformung eine relativ hohe Kraft aufgewendet werden, und umgekehrt. Diese Materialeigenschaften werden physikalisch mit dem sog. Elastizitätsmodul beschrieben, welcher einer Materialkonstanten entspricht (4). Der Elastizitätsmodul (E), auch Young'scher Modul genannt, wird nach dem Hookschen Gesetz mit folgender Gleichung beschrieben:

$$E = \frac{\sigma}{\varepsilon} \quad (\text{Einheit: } N/m^2 \text{ bzw. } Pa)$$

σ entspricht der Spannung und ergibt sich aus der Gleichung

$$\sigma = \frac{F}{A} \quad (\text{Einheit: } N/m^2 \text{ bzw. } Pa)$$

mit der Kraft F und der Fläche A.

ε beschreibt die Dehnung, die einer relativen Änderung der Länge entspricht und wird mit der Formel

$$\varepsilon = \frac{\Delta l}{l} \quad \text{beschrieben.}$$

Der Begriff Dehnung kann somit als relative Längenänderung bzw. relative Deformation verstanden werden, der englische Begriff hierfür ist der Ausdruck „strain“(4,5).

Der dargestellte Zusammenhang kann also folgendermaßen zusammengefasst werden: Materialien bzw. Gewebe die einen niedrigen Elastizitätsmodul aufweisen, werden bei gleicher Spannung, d.h. Druck oder Zug, stärker verformt als jene, welche einen hohen Wert für E aufweisen.

Zwei weitere Konstanten zur Beschreibung der elastischen Eigenschaften von Körpern sind der Kompressionsmodul (K) und der Scherungsmodul (G).

Der Kompressionsmodul steht im proportionalen Verhältnis zum Elastizitätsmodul und beschreibt die relative Volumenänderung, hervorgerufen durch einen auf einen Körper einwirkenden Druck.

Ein Maß zur Beschreibung der Formelastizität ist der Scherungsmodul (G). Dieser steht ebenfalls in einem proportionalem Verhältnis zum Elastizitätsmodul und beschreibt das Ausmaß der Formänderung, hervorgerufen durch eine gerichtete (Scher-)Kraft. Bei inkompressiblen Materialien kann das Verhältnis von E zu G mit folgender Näherung beschrieben werden (5):

$$E \approx 3G$$

Die Beschreibung der Materialeigenschaften von menschlichem Gewebe mittels physikalischer Konstanten stellt natürlich eine Vereinfachung bzw. einen idealisierten Zustand dar. Menschliches Gewebe weist z.B. kein rein elastisches Verhalten auf, sondern zeigt viskoelastische Eigenschaften. Das bedeutet, je schneller bzw. hochfrequenter Gewebe gedehnt wird, umso steifer verhält es sich. Ferner zeigt menschliches Gewebe ein non-lineares Verhalten. Dies wiederum bedeutet, dass sich dessen elastische Eigenschaften bei stärkerer Beanspruchung ändern, d.h. je höher der Druck ist, der auf ein Gewebe ausgeübt wird, umso steifer verhält es sich (5).

Ausbreitung von Scherwellen und Ultraschallwellen im Gewebe

Scherwellen sind, im Gegensatz zu den longitudinalen Ultraschallwellen, transversale Wellen. Das bedeutet dass sich die Partikel transversal, also senkrecht zur Wellenausbreitungsrichtung bewegen. In Weichteilgewebe breiten sich Scherwellen etwa 1000x langsamer aus als Ultraschallwellen. Die Ausbreitungsgeschwin-

digkeit von Ultraschallwellen im Weichteilgewebe liegt bei etwa 1540m/s, die von Scherwellen liegt bei etwa 1 - 10m/s (2).

Die Ausbreitung des Ultraschalls (US) ist durch den Flüssigkeitsgehalt des Gewebes bestimmt. Die Ausbreitung von Scherwellen wird dagegen hauptsächlich vom Aufbau des Gewebes, also der Zusammensetzung der extrazellulären Matrix, dem Grad der Vaskularisierung, der Zelldichte etc., determiniert. Scherwellen von hoher Frequenz werden im Weichteilgewebe rasch abgeschwächt - weshalb in der Elastographie niedrige Frequenzen von unter 1kHz verwendet werden. In nicht-viskösen, idealen Flüssigkeiten breiten sich keine Scherwellen aus (2).

Diese Unterschiede von Ultraschall- und Scherwellen sowohl in der Ausbreitungsgeschwindigkeit, als auch die unterschiedlichen Anforderungen an die Umgebung zur Ausbreitung des jeweiligen Wellentyps, stellen somit eine gute Voraussetzung dar, um mittels Ultraschallwellen die Ausbreitung von Scherwellen im (menschlichen) Gewebe zu messen. Des Weiteren ist der Kompressionsmodul im menschlichen Gewebe mit einer Spannweite von 12% relativ konstant, im Gegensatz dazu hat der Schermodul eine hohe Spannweite mit einem Faktor von 10^5 . Dies bietet bei Messung des Scherungs- bzw. Elastizitätsmoduls das Potential für die Erzeugung von kontrastreichen Bildern (2).

Das Ziel der Elastographie ist es nun, die Elastizitätseigenschaften von menschlichem Gewebe, bzw. insbesondere die Unterschiede zum umliegenden Gewebe, zu visualisieren und ggf. auch noch zu quantifizieren.

Es gibt mehrere Methoden der Elastographie mit denen die unterschiedliche Festigkeiten und Elastizitäten des Gewebes dargestellt werden können:

Zum einen können absolute Gewebsverschiebungen, die durch eine äußere Krafteinwirkung verursacht werden, direkt gemessen und visuell dargestellt werden. Zum anderen kann die relative Gewebsverschiebung im Verhältnis zum umliegenden Gewebe gemessen und dargestellt werden. Diese beiden Prinzipien

ermöglichen allerdings nur eine qualitative Auswertung und keine quantitative Messung des Elastizitätsmoduls.

Eine weitere Möglichkeit besteht darin, durch eine dynamische Kraftausübung eine Scherwelle zu erzeugen, die sich im Gewebe ausbreitet. Die Ausbreitungsgeschwindigkeit der Scherwelle im Gewebe kann nun gemessen und hieraus der Elastizitätsmodul errechnet werden (2).

2.1.3 Verschiedene Techniken der Elastographie: Übersicht

Man unterscheidet prinzipiell zwei Arten eine Kraft zu übertragen, um eine Deformation des Gewebes auszulösen. Die erste Möglichkeit besteht in der „statischen“ bzw. „quasi-statischen“ Kraftübertragung. Dabei wird, in der Regel mit der Messsonde, im langsamen Wechsel Druck auf des zu untersuchende Gewebe auf- und abgebaut und die dadurch verursachte relative Gewebeverschiebung gemessen. Zur „quasi-statischen“ Elastographie zählen (2):

- „strain elastography (SE)“
- „strain-rate imaging (SRI)“

Darüber hinaus kann die Kraftübertragung dynamisch erfolgen. Je nach Methode kann die dadurch erzeugte Gewebsverschiebung direkt bestimmt, oder die Geschwindigkeit einer damit erzeugten Scherwelle direkt gemessen werden. Zu den dynamische Methoden der Elastographie zählen (2):

- Acoustic radiation force impulse imaging (ARFI)
- Transient elastography (TE)
- Point shear-wave elastography (pSWE)
- shear-wave elastography (SWE)

Die letztgenannte Methode stellte die Scherwellen-Elastographie im engeren Sinn dar. Entsprechende Ausführungen in den nachfolgenden Kapiteln beziehen sich bei Erwähnung der SWE daher immer auf diese Methode.

2.1.4 Strain elastography (SE) / real-time elastography (RTE)

Bei dieser Methode, die zu den „quasi-statischen“ Methoden gehört, wird durch alternierende Kompression und Dekompression mit der Messsonde bzw. dem Ultraschallkopf eine Gewebeverschiebung erzeugt. Die axialen Verschiebungen werden dabei aufgezeichnet, laterale Verschiebungen des Gewebes werden, da sie nur sehr ungenau bestimmt werden können, verworfen. Daraus wird anschließend eine Bildersequenz erstellt. Aus diesen absoluten Verschiebungen wird nun innerhalb eines Fensters, dem sog. „*strain estimator window*“ der lokale Gradient der Verschiebung und somit die relative Verschiebung (*engl.: „strain“*) berechnet und farblich kodiert dargestellt. Der Gradient der Gewebsverschiebung ist entlang der Ausbreitung der Kraft relativ konstant und kann somit farblich gut dargestellt werden. Die absolute Gewebsverschiebung ist aufgrund der geringen Werte, insbesondere des tiefer liegenden Gewebes, kaum optisch darstellbar. Unterschiede der Gewebefestigkeit wären somit kaum wahrnehmbar (2).

Bei der SE werden die Bilder mit nahezu derselben Bilderrate wie bei der Sonographie generiert und können vom Untersucher in Echtzeit beurteilt werden, man spricht daher auch von der „*real time elastography (RTE)*“ (6). Aus technischer Sicht ist Begriff möglicherweise etwas irreführend, da die Daten über eine gewisse Zeitdauer gemittelt werden, bis ein Bild erzeugt wird. Daher ist das Verfahren auch nicht geeignet, um Gewebe zu beurteilen welches einer starken Bewegung unterliegt (2). Des Weiteren gibt es inzwischen auch andere Methoden der Elastographie, mit denen der Untersucher in Echtzeit Untersuchungen durchführen kann. Dennoch hat sich im Bereich der Urologie der Begriff RTE für diese Methode durchgesetzt (6).

Strain-rate imaging (SRI)

Das SRI ist im Wesentlichen identisch mit der SE, allerdings wird hierbei zusätzlich die Information der Bewegungsrichtung aufgezeichnet. Somit kann zwischen einer aktiven Bewegung des Gewebes und einer passiven Bewegung unterschieden

werden. Als klinische Anwendung kommt hierfür die Elastographie der Gastrointestinalwand in Betracht (2).

2.1.5 Acoustic radiation force impulse imaging (ARFI)

Diese Methode gehört zu den dynamischen Techniken der Elastographie. Eine rasche stoßartige Folge von Ultraschallimpulsen, welche vom US-Scanner erzeugt werden, bewirken eine Gewebsverschiebung von wenigen Mikrometern am Fokus der Ultraschallimpulse, der in einer Tiefe von einigen Zentimetern liegt. Nach dem Ende der US-Impulse werden die entsprechenden Gewebsverschiebungen in axialer Richtung gemessen. Da die Gewebsverschiebungen vom Gerät erzeugt werden sind sie weniger benutzerabhängig und liegen exakter auf einer Achse. Im Vergleich zu SE-Bildern haben ARFI-Bilder u.a. eine bessere Auflösung, weniger Spannungsartefakte und eine bessere „*signal-to-noise ratio*“, sind also weniger anfällig für Rausch-Artefakte. Ein Nachteile dieser Technik ist, dass die Gewebsverschiebung nicht nur von der Gewebeelastizität, sondern auch von der Absorption des anregenden US-Impulses abhängt. Ferner muss jeder Bildpunkt des gewonnenen Elastographie-Bildes separat durch einen anregenden Ultraschall-Impuls erzeugt werden. Daher dauert der Bildaufbau vergleichsweise lange (2).

2.1.6 Transient elastography (TE)

Auch diese Technik gehört zu den dynamischen Methoden der Elastographie. Dabei erzeugt eine automatisierte Anregung des Gewebes eine Scherwelle, die sich vom Punkt der Anregung ausgehend im Gewebe ausbreitet. Die Anregung erfolgt auf mechanischem Wege: In der Messsonde befindet sich ein Kolben, der sich auf- und ab bewegt und beim Auftreffen auf das Gewebe eine Scherwelle erzeugt. Aufgrund der ringartigen Form des Kolbens konvergiert ein Teil der Scherwelle zur Mitte hin und breitet sich somit (näherungsweise) in axialer Richtung aus. Die Ausbreitungsgeschwindigkeit der Scherwelle kann nun in axialer Richtung gemessen, und darüber der Elastizitätsmodul (E) berechnet werden. Die Angabe von E erfolgt

in kPa, es handelt sich somit um ein quantitatives Verfahren. Ein konventionelles Ultraschallgerät ist allerdings nicht implementiert, somit fehlt eine direkte Kontrolle der Messung an anatomischen Strukturen. Anwendung findet das Verfahren insbesondere im Bereich der Leberelastographie („*Fibroscan*“, Fa. Echosens, Paris) (2,7).

2.1.7 Point shear-wave elastography (pSWE)

Die pSWE gehört ebenfalls zu den dynamischen Techniken der Elastographie. Mittels der o.g. ARFI-Technik wird am Fokus das Gewebe angeregt. Von dort breitet sich in Form eines Zylinders eine Scherwelle aus. In einem Messfeld, der sog. „*region of interest*“ (ROI), wird ultraschallbasiert die Scherwellengeschwindigkeit zu berechnet. Aus dieser kann dann, analog zur Technik der TE, der Elastizitätsmodul berechnet werden. Bei dieser Technik werden keine Elastogramme erzeugt, die das Ultraschallbild überlagern. Stattdessen wird innerhalb des Ultraschallbildes eine ROI festgelegt und dort der Elastizitätsmodul gemessen. Anwendung findet das Verfahren vor allem in der Diagnostik von Lebererkrankungen. Ein Vorteil gegenüber dem zuletzt genannten Verfahren ist die Festlegung der ROI mit dem konventionellen US und die damit verbundene bessere Kontrolle der vermessenen Region bei dysmorphen Lebern. Zudem wurde über eine gute Anwendbarkeit bei adipösen Patienten oder bei Aszites berichtet (2,8).

2.1.8 Shear-wave elastography (SWE)

Auch die SWE gehört zu den Methoden der Elastographie mit dynamischer Kraftausübung auf das Gewebe. Wie bei der ARFI-Technik wird dieses durch Ultraschall-Impulse um wenige Mikrometer verschoben. Allerdings erfolgt dies nicht punktuell an einem Fokus, sondern nahezu simultan entlang der gesamten US-Achse. Dies gelingt dadurch, dass der Impuls-Fokus entlang der US-Achse seine Position mit höherer Geschwindigkeit ändert, als die Scherwellengeschwindigkeit. Die Scherwellen breiten sich also nicht von einem Punkt im Gewebe aus, sondern

haben von einer beinahe linearen Wellenfront ihren Ausgang, und breiten sich somit in etwa in Form eines Zylinders - exakterweise eines Konus mit flachem Winkel - im Gewebe aus. Es entsteht ein sog. „*Mach cone*“, welcher weniger im Gewebe abgeschwächt wird als eine Scherwelle, die sich ausschließlich von einem Punkt ausbreitet (2,9).

Ein US-Scanner mit extrem hoher Bildrate (bis 20kHz) ermöglicht es die so erzeugte Scherwelle in Echtzeit zu verfolgen. Die Scherwellengeschwindigkeit an vielen verschiedenen Orten innerhalb eines festgelegten Messrasters wird bestimmt und geht somit in die Berechnung des Elastogramms mit ein. Der Prozess wird mehrmals wiederholt, dabei wird die Position der Achse von der die Scherwelle ihren Ausgang nimmt mehrfach variiert, bis schließlich das Elastogramm fertig berechnet ist. Das endgültige Elastogramm wird als Überlagerungsbild über dem US-B-Bild farblich kodiert dargestellt. Die Farben entsprechen dem Elastizitätsmodul E , angegeben in kPa. Die Bildrate der Elastogramme liegt bei 3-4 Hz. Das System umfasst also aus 3 verschiedenen Bildarten: Das konventionelle US-B-Bild, welches am Bildschirm dargestellt ist; ein ultraschnelles US-System, welches die Scherwellen verfolgt - dieses wird aber nicht am Bildschirm dargestellt. Und schließlich das Scherwellen-Elastogramm, welches farblich kodiert als Überlagerung des B-Bildes dargestellt wird (2,9).

Die Eindringtiefe liegt mit linearen Schallköpfen bei etwa 3,5 cm in Brustgewebe (10) und bei etwa 8 cm mit konvexen Schallköpfen (Lebergewebe) (11). Das System wird als Gerät „*Aixplorer®*“ der Firma „*SuperSonic Imagine*“ (Aix-en-Provence, Frankreich) vertrieben.

Besonderen Einfluss auf die Qualität der Messungen der SWE haben u.a. Gewebsveränderungen die eine Streuung, Reflektion oder Brechung der Scherwelle zur Folge haben. Ferner sollte berücksichtigt werden, dass sich Scherwellen in Flüssigkeiten mit geringer Viskosität schlechter fortpflanzen und dass deren Ausbreitung in sehr dünnen Schichten nur einen sehr ungenauen Rückschluss auf die elastischen Eigenschaften dieser Schicht ermöglichen (2).

2.1.9 Technischer Vergleich von SE und SWE

Bei der SE muss durch den Untersucher ein axialer Druck von wechselnder Intensität appliziert werden, um Elastogramme zu erzeugen. Somit ist eine gewisse Untersucherabhängigkeit im Verfahren selbst begründet. Bei der SWE ist eine solche immanente Untersucherabhängigkeit nicht gegeben, da die Gewebsverschiebung bzw. die Scherwelle, wie im vorherigen Abschnitt erläutert, vom Gerät selbst erzeugt wird. Allerdings sollte bei oberflächennahen Messungen ein allzu hoher Druck vermieden werden, da die Steifigkeit von Gewebe nicht-linear ist, d.h. dass es sich bei hohen vorbestehendem Druck steifer verhält als bei niedrigem Druck (2).

Bei der SE wird die Bildqualität negativ beeinflusst, wenn die Fläche der Kompression kleiner ist als die zu untersuchende Region. Deshalb kann für Linearschallköpfe zur Verbesserung ein Extender verwendet werden, der die Auflagefläche vergrößert (2). Bei transrektalen Sonden zur Untersuchung der Prostata, die methodisch bedingt nur eine gewisse Größe haben können, ergibt sich hier ein weiterer prinzipieller Nachteil der SE im Vergleich zur SWE.

Weiches Gewebe erfährt eine höhere relative Deformation, wenn es mit hartem Gewebe verbunden ist. Daraus resultieren bei SE die sog. „*stress-concentration*“ Artefakte, die bei harten runden Einschlüssen in weichem Gewebe als sogenannte „*Malteser Kreuze*“ imponieren. Bei der SWE treten solche Artefakte methodisch bedingt nicht auf. Die räumliche Auflösung der SWE ist allerdings etwas schlechter als bei der SE (2).

Quantifizierung von Elastogrammen

Bei der SE handelt es sich um eine qualitative Methode, bei der relative Gewebsverschiebungen innerhalb des Gewebes im Verhältnis zueinander dargestellt werden. Eine Quantifizierung, d.h. eine absolute Messung der Steifigkeit des Gewebes ist somit nicht möglich. Im Gegensatz dazu stellt die SWE eine quantitative Methode dar, bei der der Elastizitätsmodul einer definierten Region gemessen und in kPa angegeben werden kann (2).

2.2 Bedeutung der Elastographie zur Diagnostik des Prostatakarzinoms

2.2.1 Scherwellen-Elastographie (SWE)

Eine frühe Publikation zum Thema Scherwellenelastographie und deren Nutzen zur Detektion des Prostatakarzinoms wurde von Barr et al. 2012 veröffentlicht (12). In dieser prospektiven Untersuchung wurden 53 Patienten eingeschlossen bei denen aufgrund eines erhöhten PSA-Wertes ($> 4,0$ ng/ml) oder eines suspekten Tastbefundes eine Prostatabiopsie indiziert war.

Zunächst wurde der SWE-Befund vom Radiologen beschrieben und der Wert des Elastizitätsmoduls auffälliger Areale wurde aufgezeichnet. Dann erfolgte eine digitale rektale Untersuchung (DRU) sowie eine Sextantenbiopsie vom Urologen ohne Kenntnis der Befunde der SWE.

Auffällige Areale im Standard-TRUS wurden ebenfalls biopsiert. Anschließend erfolgte die gezielte Biopsie auffälliger Areale der SWE, falls dies noch nicht im Rahmen der TRUS-Biopsie vorgenommen wurde.

Die Prostata wurde für die Analyse in Sextanten eingeteilt und die Biopsieergebnisse der systematischen Biopsie und der SWE-Biopsie wurden je Region verglichen. Die zentrale Zone und die Transitionalzone wurden in der Analyse nicht berücksichtigt, da nach Meinung der Autoren diese Regionen zu häufig Verkalkungen enthalten würden und die Beurteilung somit zu schwierig sei; nur die periphere Zone wurde für die Analyse berücksichtigt.

Es wurden insgesamt 318 Sextanten biopsiert. In 26 Biopsiezylindern bei 11 Patienten wurde ein Karzinom diagnostiziert, was einer patientenbezogenen Detektionsrate von 20,8% entspricht. Die ROC-Kurve des Elastizitätsmoduls ergab als besten Grenzwert um zwischen benignen und malignen Läsionen zu entscheiden einen Wert von 37kPa. Es wurde damit eine Sensitivität von 96,2%, eine Spezifität von 96,2%, ein PPV von 69,4% und ein NPV von 99,6% berechnet. Der durchschnittliche Wert des Elastizitätsmoduls für Karzinome lag bei 58,0 kPa (SD: 20,7 kPa), der für benigne Läsionen bei 21,5 kPa (SD: 11,5 kPa).

Bei auffälligen Läsionen im Standard-TRUS konnte durch die SWE mit guter Vorhersagekraft ein Prostatakarzinom ausgeschlossen werden (NPV = 100%) bzw. konnte mit relativ guter Trefferquote ein Prostatakarzinom vorhergesagt werden (PPV = 75%). Es wurden in diesem Rahmen 51 auffällige Läsionen im Standard-TRUS gesehen: 6 davon waren maligne und wurden korrekt vorhergesagt. 45 Läsionen waren in der Biopsie benigne, davon wurde 43 in der SWE korrekt als benigne eingeordnet. Die Detektionsrate der SWE lag patientenbezogen bei 50% (11/22 Patienten), die der Standardbiopsie bei 20,8% (11/53 Patienten).

Aufgrund des Aufbaus der Studie konnten von den Autoren keine Angaben dazu gemacht werden, ob durch die SWE zusätzliche Karzinome entdeckt wurden. Auch wurden keine Angaben zur Korrelation zwischen Gleason-Score und Elastizitätsmodul gemacht. Die SWE wurde von den Autoren als vielversprechende Möglichkeit angesehen die Detektionsrate zu verbessern, weitere Untersuchungen wurden gefordert.

Eine weitere Untersuchung an einer relativ kleinen Patientenzahl von Ahmad et al. (13) stammt aus dem Jahr 2013. Hier wurden 50 Patienten mit dem klinischen Verdacht auf ein Prostatakarzinom eingeschlossen. Es erfolgte zunächst eine Einteilung der Prostata in 12 Sektoren und die Untersuchung der Sektoren mittels Standard-TRUS und SWE. In der SWE wurde für jedes Areal der Elastizitätsmodul gemessen. Nun wurde jeder Sektor biopsiert, anschließend wurden zusätzliche Proben aus SWE-auffälligen Arealen genommen, wenn diese nach Maßgabe des Operateurs nicht im biopsierten Areal lagen.

Der mittlere Elastizitätsmodul für die Areale mit nachgewiesenem Prostatakarzinom lag bei 133,7 kPa (SD: 57,6kPa), der für Areale mit benigner Histologie lag bei 74,9 kPa (SD: 47,3 kPa). Dieser Unterschied war statistisch signifikant ($p = 0,002$). Der mittlere Elastizitätsmodul lag für Areale mit einem Gleason-Score von 7 signifikant über dem Wert von Arealen mit einem Gleason-Score von 6 und von 8. Für Patienten mit einem PSA-Wert von 4 – 20 ng/ml ($n = 39$) lagen die Sensitivität und Spezifität je Biopsiezylinder bei 0,90 bzw. 0,88. Die Werte von Sensitivität und Spe-

zifität für Patienten mit einem PSA-Wert von > 20 ng/ml ($n = 11$) lagen beide bei jeweils 0,93. Auch hier machten die Autoren keine Angaben über die Häufigkeit von zusätzlich detektierten Arealen durch die SWE.

Eine weitere Untersuchung an einer eher kleinen Patientenzahl und mit ähnlichem Aufbau wurde 2014 von Woo et al. publiziert (14). In einer retrospektiven Untersuchung wurde an 87 Patienten mit erhöhtem PSA-Werte von > 4 ng/ml oder einem suspektem Tastbefund eine 12-fach Biopsie der Prostata durchgeführt. Vor der Biopsie erfolgte eine SWE der 12 Sektoren: Dabei wurden 2 zirkuläre Messareale mit einem Durchmesser von 5 mm im mutmaßlichen Biopsieareal platziert. Ein weiteres Messareal wurde bei sonographischen Auffälligkeiten im Bereich von etwaigen hypoechogenen Ultraschallläsionen platziert. Zum einen wurde nun die mittlere Steifigkeit jedes Sektors aus den beiden Messregionen ermittelt (S), zum anderen wurde diese mittlere Steifigkeit mit der niedrigsten Steifigkeit des untersuchten Patienten ins Verhältnis gesetzt (R). Es erfolgten dabei 3 Wiederholungsmessungen um Schwankungen der Ergebnisse auszugleichen. Laut Angabe der Autoren wurden nur Areale der peripheren Zone in der SWE vermessen, die Zentral- und die Transitionalzone wurden nicht berücksichtigt. Die Ergebnisse je Sektor wurden anschließend mit den pathologischen Ergebnissen korreliert.

Es wurden 1058 Biopsiezylinder von 87 Patienten ausgewertet. Es wurde an 79 Biopsiezylindern ein Prostatakarzinom nachgewiesen, das entspricht einer zylinderbezogenen Detektionsrate von 7,5%. 26 der 87 Patienten hatten ein Prostatakarzinom, was wiederum einer patientenbezogenen Detektionsrate von 29,9% entspricht. Es wurden zusätzlich 16 hypoechogene Läsionen biopsiert, von denen 7 Läsionen (43,8%) ein Karzinom enthielten. Die Werte von S und R zwischen Sektoren mit einem Prostatakarzinom und Sektoren mit benigner Histologie unterschieden sich signifikant: S lag bei Nachweis eines Karzinoms bei durchschnittlich 54,6 kPa (SD: $\pm 46,0$), bei benigner Histologie hingegen bei 33,4 kPa (SD: $\pm 17,6$). Die Werte von R lagen bei Nachweis eines Karzinoms bei 6,0 (SD: $\pm 8,3$), bei benigner Histologie bei 3,1 (SD: $\pm 2,1$). Diese Unterschiede waren mit einer Irrtumswahr-

scheinlichkeit von $p < 0,001$ bzw. $p = 0,003$ statistisch signifikant. Die Analyse der ROC-Kurve ergab bei Verwendung von S als Index-Test eine AUC von 0,599, bei Verwendung von R wurde eine AUC von 0,653 berechnet. Die Sensitivität lag bei einem Cut-off von $> 43,9$ kPa bei 43,0%, und die Spezifität bei 80,8%. Bei Verwendung von R mit einem Cut-off von > 3 lagen Sensitivität und Spezifität bei 60,8%, bzw. bei 66,4%. Die Korrelation mit dem Gleason-Score zeigte einen Anstieg der mittleren Werte von S und R: Bei einem Gleason-Score von ≤ 6 lagen diese bei 32,7 kPa und 3,3; bei einem Gleason-Score von ≥ 9 lagen diese bei 88,2 kPa bzw. 9,5. Auch dieser Unterschied war statistisch signifikant. Es wurde von einem einzelnen Patienten mit einer abgrenzbaren fokalen Läsion in der SWE berichtet, hier zeigte sich laut den Autoren ein Prostatakarzinom mit einem Gleason-Score von 7. Auch in dieser Studie machten die Autoren methodisch bedingt keine Angaben über die Häufigkeit von zusätzlich detektierten Arealen durch die SWE bzw. über die Folgen der ausschließlichen Biopsie von auffälligen Arealen. Die Autoren sahen die Ergebnisse, insbesondere aufgrund der relativ niedrigen Sensitivität, kritisch im Hinblick auf eine verlässliche Verwendung der SWE zur Differenzierung zwischen benignem und malignem Prostatagewebe.

Eine Untersuchung aus dem Jahr 2015 von Boehm et al. (15) hat sich mit dem Zusammenhang zwischen dem Elastizitätsmodul und dem histologischen Ergebnis in den korrespondierenden Regionen nach radikaler Prostatektomie beschäftigt. In der Untersuchung wurde an 60 Patienten mit einem bekanntem Prostatakarzinom zunächst eine SWE durchgeführt. Dabei wurden der Elastizitätsmodul in 12 Arealen je Prostata bestimmt. Ferner wurde das Verhältnis von höchster zur niedrigsten Steifigkeit in 6 Arealen berechnet. Die Resultate wurden anschließend mit dem pathologischen Ergebnis korreliert. Die Patienten wurden in eine „development“- (n=32) und eine „validation“-Kohorte (vK) (n=28) eingeteilt. In der development-Kohorte (dK) wurden verschiedenen Cut-offs des Elastizitätsmoduls verwendet um die AUC zu berechnen. Diese Cut-offs wurde dann in der validation-Kohorte verwendet um die Testgütekriterien zu berechnen. Die untersuchte Kohorte beinhal-

tete analog der D'Amico-Klassifikation 12 low-risk, 18 intermediate-risk und 30 high-risk Fälle. Der mediane Elastizitätsmodul von Regionen mit einem Prostatakarzinom der dK lag bei median 88 kPa (IQR 54 - 132) und war damit signifikant steifer als in Regionen mit benigner Histologie (42 kPa; IQR 29 - 71,3). Das Verhältnis von weichstem zu steifstem Gewebe lag in malignen Arealen bei 3,8, in benignen Bereichen bei 2,5. Der Unterschied war jeweils statistisch signifikant. Benignes Gewebe war in den anterioren Arealen der Prostata steifer als in dorsal gelegenen, bei Prostatakarzinomen gab es keinen Unterschied. Als effektivster Cut-off, um zwischen einem Malignom und benignem Gewebe zu differenzieren, wurde ein Wert von 50 kPa berechnet. Hier wurden für Sensitivität, Spezifität und Accuracy Werte von 81%, 69,1% bzw. 74,2% berechnet. Die AUC lag bei 0,692, die Odds Ratio bei 5,5 (CI: 3,5 - 8,8). Die Elastizität zwischen low-risk Tumoren und benignem Gewebe unterschied sich nicht signifikant, wohingegen der Unterschied zwischen benignem Gewebe und intermediate- und high-risk Tumoren statistisch signifikant war. Die Autoren kamen zu der Schlussfolgerung, dass mittels SWE präzise zwischen benignem und malignem Gewebe unterschieden werden könnte und dass ein Cut-off von 50 kPa verwendet werden sollte. Die SWE könnte daher möglicherweise auch im Rahmen von Re-Biopsien bei der Active Surveillance eingesetzt werden. Als limitierend wurden die geringe Eindringtiefe von max. 3 - 4 cm und die schlechte Unterscheidbarkeit zwischen den verschiedenen Gleason-Scores angeführt.

Einen ähnlichen Aufbau zeigte die Studie von Rouvière et al. (16). Dabei wurde bei 31 Patienten mit bekanntem Prostatakarzinom vor einer geplanten rPVE eine SWE der Prostata durchgeführt und die gemessenen Werte für den Elastizitätsmodul mit den histopathologischen Ergebnissen korreliert. Es wurden dabei TRUS-Bilder der gesamten Prostata gespeichert und die karzinombefallenen Regionen anhand der pathologischen Schnittbilder markiert. Die Einteilung der Prostata erfolgte in Sextanten, innerhalb dieser wurde wiederum zwischen lateraler peripherer Zone (PZ) und Transitionalzone (TZ) unterschieden. Zudem wurde je Prostata die mediane PZ

entlang der Medianlinie in 3 Regionen (apikal, mittig und basal) eingeteilt. Somit wurde je Prostata eine Aufteilung in 15 Regionen vorgenommen. Anschließend wurde der Elastizitätsmodul für jede Region bestimmt und dieses Ergebnis mit dem pathologischen Resultat korreliert. Die Autoren unterschieden zudem, ob der Wert mittels axialer oder sagittaler Messung erfolgte. Mittels ROC-Analyse wurde die AUC getrennt für die jeweilige Messebene (axial vs. sagittal) und getrennt für die jeweilige Messregion, also laterale PZ, mediane PZ und die TZ, berechnet. Die Werte lagen im Bereich von 0,70 - 0,85. Als optimale Schwellenwerte zeigten sich für axiale Messungen Werte zwischen 33 kPa und 62 kPa, für sagittale Messungen von 52 - 76 kPa. Als wesentliche Einflussfaktoren auf die gemessene Steifigkeit des Gewebes wurden folgende Faktoren identifiziert: zum einen unterschieden sich maligne von benignen Regionen, wobei nur der Unterschied zwischen Gleason Score ≥ 8 und Gleason Score ≤ 7 statistisch signifikant war, Tumore mit einem Gleason Score von 6 und 7 wiesen keine signifikanten Unterschiede auf. Des Weiteren zeigte sich ein signifikanter Unterschied der gemessenen Werte in Abhängigkeit der Messebene: axial gemessene Werte zeigten eine geringere Steifigkeit als sagittal gemessene. Schließlich war eine deutliche Abhängigkeit der gemessenen Werte von der jeweiligen Lokalisation erkennbar: die höchste Steifigkeit zeigte sich in der TZ, dahinter folgten die Werte der medianen PZ und die niedrigsten Werte lagen in der lateralen PZ. Die Autoren schlussfolgerten, dass mit Hilfe der SWE, unter Berücksichtigung der Region und der Messebene, die Detektion von Prostatakarzinomen verbessert werden könnte.

Eine weitere Studie der Arbeitsgruppe von Boehm untersuchte die Detektionsrate klinisch signifikanter Prostatakarzinome je entnommenen Biopsiezylinder im Vergleich zwischen SWE und systematischer Biopsie (17). Ferner sollte die Vorhersagekraft etwaiger Auffälligkeiten in der SWE bzgl. des Nachweises eines Prostatakarzinoms evaluiert werden. Hierzu wurden 95 Patienten mit dem klinischen Verdacht auf ein Prostatakarzinom einer 12-fach Biopsie der Prostata unterzogen. Einschlusskriterien waren ein PSA-Wert $\geq 4\text{ng/ml}$ oder auffälliger Tastbefund. Patienten-

ten mit bekannten Prostatakarzinom in der Vorgeschichte wurden ausgeschlossen. Bei Auffälligkeiten in der SWE wurden aus diesen Regionen bis zu 3 zusätzliche Biopsien entnommen, bei Auffälligkeiten in der konventionellen Sonographie wurden hier ebenfalls bis zu 3 Biopsien entnommen. Im Anschluss erfolgte die systematische Biopsie. Es wurden insgesamt 1155 Biopsien entnommen, davon waren 277 (24%) SWE-gesteuert und 271 (23,5%) Ultraschall-gesteuert. Die patientenbezogene Detektionsrate (DR) lag insgesamt bei 49,5%, die von klinisch signifikanten Prostatakarzinomen (csPCa) bei 40,0%. Ein csPCa war definiert als ein Gleason-pattern von ≥ 4 , einem PSA-Wert von ≥ 10 ng/ml oder mehr als 2 positiven Biopsien. Ein csPCa bei Patienten mit auffälliger SWE lag in 36/74 Fällen (49%) vor. Bei Patienten mit unauffälliger SWE war in 2/21 Fällen (9,5%) ein csPCa nachweisbar. Die patientenbezogene DR für ein csPCa der ausschließlich SWE-gesteuerte Biopsien lag bei 28,4%, für die gezielten ultraschall-gesteuerten Biopsien bei 25,8% und für die systematischen Biopsien bei 37,9%. Die DR je Biopsiezylinder für ein csPCa der ausschließlich SWE-gesteuerte Biopsien lag bei 10,5%, für die ultraschall-gesteuerten Biopsien bei 11,8 % und für die systematischen Biopsien bei 8,6%. Der Unterschied war statistisch nicht signifikant ($p = 0,3$). Bei ausschließlicher Entnahme von SWE-auffälligen Biopsien wäre bei 11/38 Patienten ein csPCa übersehen worden. Bei ausschließlicher Durchführung der systematisierten Biopsie wäre bei 2/38 Patienten ein csPCa übersehen worden. Der Nachweis von Auffälligkeiten in der SWE war mit einem 6,4-fach höherem Risiko für ein csPCa vergesellschaftet. Die Vorhersagekraft des Standardmodells mit den Variablen Alter, PSA-Wert, Prostatavolumen, DRU und Vorbiopsien verbesserte sich durch Hinzunahme der SWE statistisch signifikant (AUC 0,82 vs. 0,843). Die Autoren kamen zu der Schlussfolgerung, dass eine rein diagnostische SWE eine Möglichkeit darstellen könnte Patienten für eine Biopsie zu selektionieren, dass im Rahmen einer Biopsie auf die systematische Probenentnahme aber keinesfalls verzichtet werden dürfte.

Eine weitere, relativ umfassende Untersuchung der SWE wurde von Correias et al. 2015 publiziert (18). Eingeschlossen wurden insgesamt 184 Patienten mit einem PSA-Wert von $> 4,0$ ng/ml, einem steigendem PSA-Wert von $> 0,5$ ng/ml/Jahr und/oder einer auffälligen DRU. Zunächst erfolgte eine diagnostische SWE: dabei wurde die Prostata in Sextanten unterteilt und für jeden Sextanten der Elastizitätsmodul in der lateralen und der medialen Subregion bestimmt und der Durchschnittswert für den jeweiligen Sextanten berechnet. Anschließend erfolgte eine systematisierte 12-fach Biopsie der peripheren Zone der Prostata durch einen anderen Arzt der bzgl. der Ergebnisse der SWE verblindet war. Die histologischen Ergebnisse wurden als positiv bewertet, wenn der Gleason-Score ≥ 6 war und das Karzinom im Biopsiezylinder eine Länge von > 3 mm aufwies. Die Auswertung erfolgte sextantenbezogen und patientenbezogen. Ein Sextant wurde als positiv betrachtet, wenn mindestens 1 Zylinder im Sextanten ein Karzinom aufwies. Ein Sextant bzw. ein Patient wurde als SWE-positiv beurteilt, wenn der entsprechende Elastizitätsmodul einen Wert über dem Schwellenwert hatte. Es wurden insgesamt 1104 Biopsien entnommen, von denen 1040 vermessen und auf die Sextanten gematched werden konnten. 129/1040 Biopsien wiesen ein Karzinom auf, was einer DR von 12,4% entspricht. Bei 68 der 184 Patienten wurde ein Karzinom nachgewiesen, was einer patientenbezogenen DR von 37,0% entspricht. Als optimaler sextantenbezogener Cut-off um zwischen maligne und benigne zu unterscheiden wurde ein Wert von 35 kPa berechnet. Hier wurde für die SWE eine Sensitivität von 96%, eine Spezifität von 85%, ein PPV von 48%, ein NPV von 99% und eine AUC von 0,95 berechnet. Das mediane Elastizitätsmodul lag bei Karzinomen bei 53 kPa (IQR: 43 kPa), bei benignen Sextanten bei 21 kPa (IQR: 12 kPa). Zwischen benignen und malignen Sextanten konnte mittels SWE gut differenziert werden, wohingegen die Unterscheidung zwischen verschiedenen Gleason-Scores nicht eindeutig möglich war. Der optimale patientenbezogene Cut-off lag bei 38 kPa. Die Werte für Sensitivität, Spezifität, PPV, NPV und AUC liegen bei 93%, 63%, 59%, 94% bzw. 0,80. Die Autoren schlussfolgerten, dass man, bei Verwendung der SWE zur

Selektionierung von zu biopsierenden Sektoren bzw. Patienten, die Anzahl der Biopsien insgesamt um 74,4% hätte reduzieren und bei 39,7% der eingeschlossenen Patienten eine Biopsie hätte vermeiden können.

Abschließend wird eine Untersuchung von Porsch et al. aus dem Jahr 2015 vorgestellt (19). In dieser Studie wurden insgesamt 73 Patienten mit einem PSA-Wert von $> 4 \text{ ng/ml}$, einem PSA-Anstieg von $> 0,75 \text{ ng/ml/Jahr}$ und/oder auffälliger DRU eingeschlossen. Die Prostata wurde in 12 Regionen eingeteilt und jede Region separat biopsiert, wobei darauf geachtet wurde innerhalb einer Region das Areal mit der höchsten Steifigkeit zu biopsieren. Der Elastizitätsmodul für jede Region wurde gemessen und aufgezeichnet. Vor der Analyse wurden 4 Patienten aufgrund einer Bestrahlung der Prostata in der Vorgeschichte ausgeschlossen. Von den 794 auswertbaren Biopsien waren in 205 Fällen ein Prostatakarzinom nachweisbar, was einer zylinderbezogenen DR von 26% entspricht. Die Analyse der Werte des Elastizitätsmoduls ergab, dass die Elastizität des Gewebes kein guter Prädiktor für die Unterscheidung zwischen maligne und benigne war. Die ROC-Kurve ergab einen Wert von 0,604. Nebenbefundlich zeigte sich, dass die Steifigkeit der benignen Areale mit der entnommenen Region korrelierte: Die basalen Regionen waren mit durchschnittlich 81 kPa deutlich steifer als die mittleren Areale mit durchschnittlich 68 kPa, bzw. als die apikalen Regionen mit 61 kPa. Die Vorhersagekraft bei bekanntem Prostatakarzinom bzgl. einem Gleason-Score von ≤ 6 bzw. > 6 war deutlich besser, die AUC lag in diesem Fall bei 0,828. Die Autoren schlussfolgerten, dass die SWE nicht gut geeignet sei um zwischen benignen und malignen Regionen der Prostata zu unterscheiden.

Zur Beurteilung der Reproduzierbarkeit des Verfahrens wurde von Woo et al. eine SWE an 80 Männern mit dem klinischen Verdacht auf ein Prostatakarzinom durchgeführt (20). Die Datenerhebung erfolgte retrospektiv. Hierbei wurden von einem Untersucher an insgesamt 24 Stellen der Prostata die Messung des Elastizitätsmoduls durchgeführt. Diese Messungen wurde nach dem ersten Durchgang wieder-

holt und die Ergebnisse wurde mit dem Intraklassen-Korrelationskoeffizient (ICC) verglichen. Ein Wert $> 0,75$ wurde als gute Übereinstimmung, ein Wert zwischen $0,40 - 0,75$ als moderate, und ein Wert $< 0,40$ als schlechte Übereinstimmung betrachtet. Die ICC-Werte wurden insgesamt sowie zwischen verschiedenen Regionen, anhand des Alters, des Prostatavolumens und des PSA-Wertes berechnet. Der Wert des ICC für die SWE insgesamt lag bei $0,876$ (CI: $0,864 - 0,877$). Die Werte für die genannten Subgruppen lagen ebenfalls alle $> 0,75$ mit einem Wertebereich zwischen $0,826 - 0,917$. Die Messungen im Bereich der mittleren Drüsenabschnitte waren etwas schlechter reproduzierbar als basal oder apikal, gleiches galt für die lateralen im Vergleich zu den paramedianen bzw. für die schallkopfnahen im Vergleich zu den schallkopffernen Messregionen. Die Autoren schlussfolgerten, dass die SWE eine sehr gute Reproduzierbarkeit aufweise, wobei eine Verzerrung durch die unmittelbare sequentielle Durchführung der Messung möglich sei.

2.2.2 Real-time Elastographie (RTE)

Erste Veröffentlichungen die den klinischen Nutzen der RTE untersuchen, sind die Arbeiten von Cochlin et al. (21) aus dem Jahr 2002 und von König et al. (6) aus dem Jahre 2005.

In der Untersuchung von Cochlin wurden bei 100 Patienten 8 zusätzliche RTE-gesteuerte Biopsien entnommen. 5 der Proben enthielten ein Karzinom, bei 3 Patienten wurde dadurch ein Karzinom entdeckt, das sonst übersehen worden wäre.

In der Arbeit von König wurden im Rahmen von Sextantenbiopsien in 127 von 151 Fällen (37,4%) ein Karzinom nachgewiesen. Laut Angabe der Autoren wurden in 84,1% der Fälle Auffälligkeiten in der RTE an korrespondierender Stelle nachgewiesen. An der selben Institution wurden daraufhin 2 randomisierte Studien initiiert, die jeweils zwischen 2004 - 2007 und 2008 - 2009 351 bzw. 353 Patienten einschlossen (22,23).

Es wurden in den vergangenen 15 Jahren etliche Arbeiten zum Thema RTE publiziert, die sehr heterogen bezüglich der Studienqualität zu bewerten sind. Ein Re-

view-Artikel von van Hove et al. aus dem Jahr 2014 (24), der nicht nur die RTE sondern sämtliche gängigen Bildgebungsverfahren der Prostata berücksichtigt, schloss in die Analyse nur Studien ein, wo ein valider Vergleich zwischen systematischen und gezielten Biopsien möglich war. Dies beinhaltete entweder Studien mit separater Auswertung der gezielten und systematischen Biopsien und Angabe einer patientenbezogenen Detektionsrate für beide Verfahren. Oder aber Studien, die ein entsprechendes Design mit Randomisierung in zwei verschiedene Arme aufwiesen, d.h. mit oder ohne Verwendung von gezielten Biopsien. Studien mit historischen Kontrollen oder ausschließlicher Angabe von Detektionsraten je Biopsiezylinder oder ohne saubere Trennung zwischen systematischer und gezielter Biopsie wurden in dem Review nicht berücksichtigt.

Für die Real-time Elastographie wurden insgesamt 5 Studien identifiziert, die diese Voraussetzungen erfüllen (23,25-28). Eine weitere Studie die diese Qualitätskriterien erfüllt, ist die Untersuchung von Eggert et al. (22), die allerdings nur in deutscher Sprache veröffentlicht wurde, und deshalb in dem o.g. Review nicht berücksichtigt wurde.

Die Untersuchung mit den meisten Patienten ist die Studie von Salomon et al. (28). Es wurden 1024 Patienten retrospektiv ausgewertet. Diese erhielten zusätzlich zu einer 10-fachen Standardbiopsie eine 4-fache gezielte Biopsie mittels RTE. In der Standardbiopsie zeigte sich eine patientenbezogene Detektionsrate von 39,1%, in der alleinigen RTE-gesteuerten Biopsie wurde eine DR von 29,0% nachgewiesen. Die Kombination aus beiden Verfahren ergab eine DR von 46,2%. Dies entspricht einer zusätzlichen DR von 7,1% durch die Verwendung der RTE. Somit wurde bei 73 Patienten ein Prostatakarzinom (PCa) nachgewiesen, dass ohne die Verwendung der RTE übersehen worden wäre. Von diesen hatten 34 Patienten ein Gleason 4 oder 5-pattern. Zudem wurde bei 30 Patienten, die in der systematischen Biopsie maximal ein Gleason 3-pattern aufwiesen, ein Gleason 4 oder 5-pattern detektiert. Die ausschließliche Verwendung der RTE hätte allerdings das Verfehlen von etwa 25,5% der Karzinome zur Folge gehabt. Die Autoren folgerten

daraus, dass die RTE eine geeignete Methode zur Steigerung der DR sei, dass diese aber nicht ohne Kombination mit der Standardbiopsie durchgeführt werden sollte.

In der Untersuchung von Pallwein et al. (25) wurden 230 Männer einer „screening population“ – darunter sind vermutlich ausschließlich Primärbiospien zu verstehen – eingeschlossen und prospektiv untersucht. Zunächst entnahm ein Untersucher aus auffälligen Arealen bis zu 5 RTE-gesteuerte Biospien. Ein weiterer Untersucher führte im Anschluss eine systematisierte 10-fach Biopsie durch. Die patientenbezogene Gesamt-DR lag bei 35%, die DR der RTE lag bei 30%, die der systematischen Biopsie lag bei 25%. Der Unterschied zwischen gezielter und systematischer Biopsie war statistisch nicht signifikant. Die DR je Biospiezylinder lag für die RTE bei 12,7% und für die Standardbiopsie bei 5,6%. Dieser Unterschied war statistisch signifikant ($p < 0,001$). Die Autoren kamen zu der Auffassung, dass die RTE eine geeignete Methode zur Steigerung der DR unter den beschriebenen Bedingungen sei.

Eine Studie von Brock et al. (23) untersuchte prospektiv den Einfluss der RTE auf die DR im Vergleich zur Verwendung des konventionellen Ultraschalls (kUS). Es wurden 353 Patienten eingeschlossen und in einen RTE-Arm und einen Arm mit konventionellem Ultraschall 1:1 randomisiert. Die Prostata wurde in 10 Sektoren eingeteilt und auffällige Areale in der RTE bzw. im kUS wurden gezielt biopsiert, bei unauffälligem Befund wurde eine randomisierte Biopsie aus dem Sektor entnommen. Die Gesamt-DR je Patient lag bei 45,3%, für die RTE-Gruppe lag die DR bei 51,1%, für die kUS-Gruppe lag diese bei 39,4%. Der Unterschied zwischen den Gruppen war statistisch signifikant mit einem p-Wert von 0,027. Die Sensitivität und Spezifität für die RTE lag bei 60,8% bzw. bei 68,4%. Für den kUS lagen die entsprechenden Werte bei 15% bzw. 92,3%. Die AUC wurde nicht angegeben. Die Autoren kamen zu der Schlussfolgerung, dass die DR mit der RTE zu steigern, eine systematische Biopsie aber weiterhin obligat sei.

Eine kleinere Serie von Aigner et al. an 94 Patienten untersuchte den Nutzen der RTE bei Patienten mit einem PSA-Wert von 1,25 – 4,00 ng/ml (26). Es erfolgte zunächst eine RTE-gesteuerte Biopsie mit bis zu 5 Proben und im Anschluss eine systematisierte 10-fach Biopsie durch einen zweiten, verblindeten Untersucher. Die Gesamt-DR lag bei 28,7%, die DR der RTE lag bei 21,3% und die der systematisierten Biopsie bei 19,1%. Die Werte der RTE für Sensitivität, Spezifität, PPV und NPV je Patienten lagen bei 74%, 60%, 39% und 93%. Die DR je Biopsiezylinder lag für die RTE bei 24% und für die 10-fach Biopsie bei 5,1%. Die Autoren folgerten aus den Ergebnissen, dass die RTE eine Möglichkeit darstelle, bei vergleichbarer DR die Anzahl der notwendigen Biopsien zu reduzieren.

In einer Untersuchung von Ganzer (27) et al. wurden 139 Patienten eingeschlossen, 52 davon im Rahmen einer Primärbioptie, 87 im Rahmen einer Re-Bioptie. Zunächst wurden bei entsprechenden Auffälligkeiten bis zu 4 RTE-gesteuerte Biopsien entnommen, im Anschluss wurde durch einen verblindeten weiteren Untersucher eine systematisierte 10-fach Biopsie durchgeführt. Die patientenbezogene Gesamt-DR lag bei 52,5%, die DR der RTE lag bei 32,4% und die der systematisierten Biopsie bei 46,8%. Die DR konnte somit um 5,7% gesteigert werden. Die DR je Zylinder lag für die RTE bei 22,4% und für die systematisierte Biopsie bei 11,4%, dieser Unterschied war statistisch signifikant und im Rahmen der primären Biopsie etwas deutlicher ausgeprägt. Laut den Autoren sei die RTE nicht zum nicht-invasiven Screening geeignet, könne aber die DR im Rahmen einer Biopsie erhöhen.

In der bereits erwähnten Untersuchung von Eggert et al. (22) wurden 351 Patienten prospektiv untersucht und in eine Kontrollgruppe (n = 162) und eine RTE-Gruppe (n = 189) randomisiert. Die Prostata wurde hierzu in 10 Quadranten eingeteilt und für jede Lokalisation wurde vom Untersucher versucht, einen Karzinombefall aufgrund der Ergebnisse des Standard-TRUS (bei der Kontrollgruppe) bzw. des RTE-Befundes (bei der RTE-Gruppe) vorherzusagen. Anschließend erfolgte die

Biopsie der jeweiligen 10 Quadranten. Die histologischen Ergebnisse wurden mit den Regionen korreliert und die Genauigkeit der beiden Gruppen verglichen. Die Gesamt-DR für alle Patienten lag bei 39%, die DR der Kontrollgruppe lag bei 37,7% und die DR der RTE-Gruppe lag bei 40,2%. Der Unterschied war statistisch nicht signifikant. Die Sensitivität der RTE wurde mit 44,5 % berechnet, die Spezifität lag bei 89%. Die analogen Wert der Kontrollgruppe lagen bei 39 % bzw. 78%. Die Autoren schlussfolgerten dass sich im beschriebenen Umfeld, mit Einsatz eines Gerätes der 1. Generation, keine Verbesserung der Diagnostik durch den Einsatz der RTE erzielen lasse.

Des Weiteren beschäftigt sich eine Reihe von Studien mit der Korrelation der Ergebnisse der RTE und den histopathologischen Ergebnissen nach radikaler Prostatektomie.

In einer Untersuchung von Brock et al. (29) aus dem Jahr 2011 wurden 229 Patienten mit nachgewiesenem PCa und geplanter radikaler Prostatektomie einer präoperativen RTE und einem konventionellem TRUS unterzogen. Der Untersucher war bzgl. der Vorbefunde verblindet und sollte auffällige Befunde sowohl des TRUS als auch der RTE einem von 6 Sektoren der Prostata zuordnen. Die aufgezeichneten Befunde wurde nach rPVE mit den histopathologischen Ergebnissen korreliert. Von den insgesamt 1374 ausgewerteten Sektoren wurde ein PCa in 894 Sektoren histopathologisch bestätigt. Von diesen wurden 594 (66,4%) korrekt mittels RTE und 215 (24,0%) mittels TRUS identifiziert. Die jeweilige Sensitivität wurde für die RTE mit 51% und für den TRUS mit 18% berechnet. Die Werte für die Spezifität lagen bei 71,5% für die RTE und bei 90% für den TRUS. Eine extraprostatiche Ausbreitung wurde mittels RTE mit einer Sensitivität von 38 % und einer Spezifität von 96% nachgewiesen. Die analogen Werte des TRUS lagen bei 15% bzw. 97%. Die Autoren schlossen daraus, dass durch die RTE die präoperative Diagnostik deutlich verbessert werden könne, dass die Ergebnisse einen routinemäßigen Einsatz aber nicht rechtfertigten.

Eine von Salomon publizierte Untersuchung aus dem Jahr 2008 (30) beschreibt ein ähnliches Vorgehen. Es wurden 109 Patienten untersucht und eine präoperative RTE durchgeführt. Die Ergebnisse wurde ebenfalls einem von 6 Sektoren zugeordnet, lediglich der zuvor beschriebene Vergleich mit dem TRUS wurde nicht vorgenommen. Die Auswertung ergab eine Sensitivität von 75,4%, eine Spezifität von 76,6%. Die Werte für PPV, NPV und Accuracy lagen bei 87,8%, 59% und 76%. Tumore mit höherem Gleason-Score wurden häufiger erkannt als Tumore mit geringerem Gleason-Score. Die Autoren schlussfolgerten, dass die RTE eine gute diagnostische Genauigkeit und das Potential habe, die ultraschall-basierte PCa-Diagnostik zu verbessern.

Eine Studie von Boehm et al. (31) aus dem Jahr 2016 untersuchte retrospektiv die Übereinstimmung von systematischer Biopsie (sysBx) vs. Kombinationsbiopsie (komBx), also der Kombination aus systematischer und RTE-gestützter Biopsie, mit dem histopathologischen Ergebnis der rPVE. Es wurden dazu 259 Patienten eingeschlossen und zum einen die Übereinstimmung der jeweiligen Biopsiemethode mit dem jeweiligen Gleason-Score der rPVE untersucht. Es zeigte sich dabei eine signifikant bessere Zuordnung zum korrekten Gleason-Score durch die Kombinationsbiopsie: 68,3% wurden im Rahmen der komBx korrekt zugeordnet, 56,7% wurden im Rahmen der sysBx korrekt zugeordnet. Der Unterschied war mit einem p-Wert von $p = 0,008$ statistisch signifikant. Zum anderen wurde die diagnostische Vorhersagekraft zum Nachweis von Prostatakarzinomen des günstigen Risikoprofils und des ungünstigen Risikoprofils mittels der zwei Biopsiemethoden analysiert. Es zeigte sich, dass mit Hilfe der komBx die Spezifität zur korrekten Vorhersage des günstigen Risikoprofils von 82% auf 92% gesteigert werden konnte. Zudem anderen verbesserte sich die Sensitivität bzgl. des Nachweises eines PCa des ungünstigen Risikoprofils bei Anwendung der komBx von 63% auf 94%. Die Autoren schlussfolgerten daraus, dass die Ergebnisse auf einen sinnvollen Nutzen der Kombination aus RTE-gesteuerter und systematische Biopsie in der klinischen Praxis hindeuten würden.

2.2.3 Empfehlungsgrad der Elastographie nach Leitlinien

Sowohl in den deutschen S3-Leitlinien als auch in den EAU-Guidelines wird nicht zwischen der SWE und der RTE unterschieden.

In den deutschen S3-Leitlinien wird in der Empfehlung 4.4 (neu 2011) mit dem Empfehlungsgrad „A“ folgendes Vorgehen befürwortet: *„Die Ultraschall-Elastographie soll nicht zur Primärdiagnostik eingesetzt werden.“* (32)

Die Autoren der EAU-Guidelines sind der Ansicht, dass es für den *„routinemäßigen Einsatz“* [Übersetzung durch den Autor] der Sono-Elastographie keine ausreichende Evidenz vorhanden sei (33).

2.3 Bedeutung anderer bildgebender Verfahren zur Diagnostik des Prostatakarzinoms

2.3.1 Transrektaler Ultraschall

Der Einsatz des transrektalen Ultraschalls (TRUS), und die damit verbundene Darstellung der Prostata mittels Grauskala (sog. B-Modus), in der Diagnostik des Prostatakarzinoms wurde bereits in sehr vielen Studien untersucht. Um die Wertigkeit des Verfahrens adäquat einordnen zu können, wurden dazu insbesondere Review-Artikel bzw. Meta-Analysen betrachtet.

Eine Meta-Analyse von Eichler et al. (34) aus dem Jahr 2006 vergleicht verschiedene Biopsie-Schemata mit der klassischen Sextanten-Biopsie hinsichtlich Detektionsrate und Auftreten von Komplikationen. Von initial 9941 Studien zu diesem Thema wurden schlussendlich 87 Studien untersucht und die Daten von insgesamt 20.698 Patienten gepoolt. Eingeschlossen wurden ausschließlich Studien mit vergleichendem Design der unterschiedlicher Biopsie-Schemata (sequentiell oder randomisiert). Studien mit einarmigem Design oder läsionsgesteuerter Biopsie wurden ausgeschlossen. Es wurden keine Detektionsraten angegeben, es wurde vielmehr untersucht, wie sich die Detektionsrate durch ein erweitertes Biopsieschema im Verhältnis zur Sextantenbiopsie steigern lässt. Durch eine Biopsie mit 18 - 22 Proben ließ sich die DR um 48% steigern, durch eine 12-fach-Biopsie um 31%. Die Entnahme zusätzlicher lateraler Proben ergab einen signifikanten Anstieg der DR, wohingegen die Entnahme zentraler Biopsien keinen Anstieg der DR zur Folge hatte. Die multivariate Analyse ergab, dass die Entnahme von 18 - 22 Biopsien im Vergleich zu einer 12-fach Biopsie mit zusätzlichen lateralen Zylindern keine weitere Erhöhung der DR zur Folge hatte. Ein signifikanter Anstieg der unerwünschten Ereignisse durch die Entnahme einer 12-fach anstatt einer Sextantenbiopsie konnte nicht festgestellt werden. Die Autoren empfahlen daher die 12-fach Biopsie als die Variante mit dem besten Verhältnis von DR und Komplikationsrisiken.

Ein Review-Artikel von Shariat et al. (35) gibt eine Übersicht über Detektionsraten unter verschiedenen Bedingungen wie Erstbiopsie, Re-Biopsie, Sextanten-Biopsie oder erweiterte Biopsie-Schemata. Für die primäre Sextanten-Biopsie wird eine DR von 20 - 35% angegeben. Die aufgeführten Untersuchungen zeigen bei einer Erhöhung der Anzahl an Biopsien (zumeist auf eine 10- oder 12-fach-Biopsie) jeweils eine Zunahme der DR um etwa 35% bzw. es wurden Gesamt-DR von etwa 40% festgestellt (36-40). Im Rahmen einer Re-Biopsie bei negativer Erst-Biopsie wurden DR im Bereich von 10 - 35% angegeben. Die DR bei Sättigungsbiopsien, also 20 oder mehr Proben, im Rahmen einer Re-Biopsie lagen im Bereich von etwa 14% - 45%. Eine aufgeführte Untersuchung zeigte, dass es keinen Hinweis für den Vorteil einer primäre Sättigungsbiopsie gibt (41). Bezüglich des Vergleiches von transperinealer und transrektaler Biopsietechnik wurden uneinheitliche Ergebnisse verschiedener Studien angeführt.

Die diagnostische Wertigkeit des TRUS hinsichtlich der gezielten Biopsie auffälliger Läsionen wurde von Gosselaar et al. untersucht (42). Dabei wurden 4986 Biopsien im Rahmen der europäischen Screening-Studie („*ERSPC-Trial*“) (43) ausgewertet. Das Studienprotokoll sah vor, bei auffälligen hypoechogenen Läsionen im TRUS zusätzlich zur Sextantenbiopsie eine gezielte Biopsie der Läsion vorzunehmen. Bei 1840 Männern wurde im Rahmen des erstmaligen Screenings eine Prostatabiopsie durchgeführt. Dabei wurden insgesamt 532 PCa entdeckt, was einer DR von 28,9% entspricht. 23,7% der biopsierten Männer hatten aufgrund eines auffälligen TRUS eine zusätzliche gezielte Biopsie. Die DR innerhalb der Patienten mit auffälligem TRUS lag bei 52,8%, der zusätzliche Biopsiezylinder enthielt in 72,6% ein PCa. Allerdings war nur in 3,5% der Fälle der zusätzliche Biopsiezylinder der einzige Zylinder mit einem PCa, es wurden insgesamt 8 zusätzliche PCa dadurch entdeckt. In der 2. und 3. Screeningrunde lag die DR insgesamt bei 19,3% bzw. 18,9%. Auffälligkeiten im TRUS und damit eine zusätzliche Biopsie wurden in 16,8% bzw. 9,3% durchgeführt. Die DR der Männer mit auffälligem TRUS lag hier bei 24,6% bzw. 19,3%. Ein ausschließlicher Nachweis eines PC mittels gezielter

TRUS-Biopsie gelang in der 2. bzw. 3. Screeningrunde bei 2,2% (2/91 Fällen) bzw. 5,9% (1/17 Fällen).

In der 2. Screeningrunde handelte es sich in 43% der Fälle um eine Re-Biopsie, innerhalb dieser Gruppe wurde in keinem Fall ausschließlich durch die zusätzliche gezielte Biopsie ein PCa nachgewiesen. In der 3. Runde handelte es sich in 66,5% um eine Re-Biopsie, in nur einem Fall wurde das PCa ausschließlich durch die gezielte Biopsie entdeckt.

Innerhalb der ersten Screeningrunde, die ausschließlich Patienten mit primärer Biopsie enthielt, war das Risiko für ein PCa bei auffälligem TRUS deutlich höher als in den folgenden Runden, die auch Männer mit Re-Biopsien einschlossen. Der PPV des TRUS sank von 52,8% in der 1. Runde auf 24,6% in der 2. Runde und 9,3% in der 3. Runde. Die Autoren schlussfolgerten aus den Ergebnissen, dass der TRUS nur sehr eingeschränkt zum Screening geeignet sei, da nur 3,5% der sonographisch vermuteten PCa (in der 1. Screeningrunde) ausschließlich durch die läsionsgestützte Biopsie entdeckt wurden. Dennoch wären ohne die zusätzliche Biopsie einige klinisch relevante PCa nicht entdeckt worden. Ob eine zusätzliche TRUS-gesteuerte Biopsie im Rahmen einer 12-fach Biopsie einen Zusatznutzen bringe, könne durch die Studie nicht beantwortet werden.

Eine Untersuchung von Toi et al. (44) untersuchte an einer Institution ob die zusätzliche gezielte Biopsie von auffälligen Läsionen im TRUS einen Nutzen in der Detektion von Prostatakarzinomen erbringt. Es wurden 7426 Biopsien an 6259 Patienten evaluiert. Im Rahmen einer primären Biopsie wurden 6 – 10 Proben entnommen, im Rahmen einer Re-Biopsie wurden 13 – 15 Proben entnommen. 51,5% der Patienten zeigten keine Auffälligkeiten im TRUS, bei 48,5% der Patienten wurde hingegen ein auffälliger Befund festgestellt. Die Gesamt-DR lag bei 43,9%. Patienten mit auffälligem TRUS hatten eine DR von 57,8% und doppelt so häufig einen Gleason-Score ≥ 7 als Patienten ohne Auffälligkeiten im TRUS. Diese wiesen eine DR von 30,8% auf. In 83,8% der Fälle enthielt die Läsion der gezielten Biopsie ein PCa. In 673 Fällen wurde ein PCa ausschließlich in der gezielten Biopsie nachge-

wiesen. Das entspricht ca. 9,1% aller Biopsien, bzw. 32,3% aller Patienten mit auffälligem TRUS und nachgewiesenem PCa. Die Autoren schlussfolgerten, dass die zusätzliche gezielte Biopsie von auffälligen Arealen im TRUS einen wichtigen Bestandteil einer Prostatabiopsie darstelle.

Empfehlungsgrad in den Leitlinien

Die deutschen S3-Leitlinien aus dem Jahr 2016 geben unter 3.9 (ergänzt 2016) folgende Empfehlung (Empfehlungsgrad 0):

„In bildgebenden Verfahren Prostatakarzinom-suspekte Areale können zusätzlich gezielt biopsiert werden.“

Unter 4.2 (modifiziert 2011) ist zudem folgendes dazu aufgeführt:

„Die transrektale Ultraschalluntersuchung kann als ergänzende bildgebende Diagnostik eingesetzt werden, wenn sie den geltenden Qualitätsanforderungen genügt. Im Rahmen der Biopsie können gezielte Biopsien auffälliger Areale im Ultraschall nach definierten Malignitätskriterien zusätzlich zur systematischen Biopsieentnahme durchgeführt werden.“ (32)

Die Autoren der EAU-Guidelines sind der Auffassung, dass aufgrund der unzureichenden diagnostischen Verlässlichkeit TRUS-gesteuerte Biopsien eine systematische Biopsie nicht ersetzen können (33).

2.3.2 Transrektaler Doppler-Ultraschall

Ein häufiges Merkmal von malignen Tumoren ist die Hypervaskularisation und die Neoangiogenese. Mit Hilfe doppler-basierter Ultraschallverfahren, die den Blutfluss messen, wird versucht die Detektion von PCa zu verbessern. Hierbei unterscheidet man farbdoppler-basierte Verfahren (CDU) und powerdoppler-basierte Verfahren (PDU). Der PDU erkennt keinen Unterschied in der Flussrichtung des Blutes, kann dafür aber kleinere Blutgefäße detektieren und ist deshalb möglicherweise besser dazu geeignet PCa zu erkennen (45).

In einer Untersuchung von Halpern et al. (46) aus dem Jahr 2002 wurde an 62 Patienten eine Sextantenbiopsie der Prostata durchgeführt. Im Vorfeld wurden auffällige Areale in CDU und PDU gezielt biopsiert. Insgesamt lag die DR bei 29% (18/62 Fälle). In 11 Fällen (61%) wurde sowohl in den gezielten als auch in den systematischen Biopsien ein PCa nachgewiesen. In 6 Fällen (33%) nur in der systematischen Biopsie und in einem Fall (5,5%) nur in der gezielten Biopsie. Die DR je Zylinder lag in der gezielten Biopsie mit 13% etwas höher als in der systematischen Biopsie (9,7%), der Unterschied war aber statistisch nicht signifikant. Die Autoren stellten fest, dass mit den dopplerbasierten Verfahren ein substantieller Anteil an Tumoren übersehen würde.

Eine Studie an 170 Patienten aus dem Jahr 2000 von Okihara et al. (47) untersuchte die diagnostische Vorhersagekraft des PDU. Der Aufbau war analog der zuletzt genannte Studie, im Rahmen der systematischen Biopsie wurden allerdings 8 Proben entnommen. Die Gesamt-DR aller Patienten für ein PCa lag bei 24%. Bei insgesamt 68 Patienten (40%) lag ein auffälliger Befund im PDU vor. Von den 41 Patienten mit einem PCa hatten 40 einen auffälligen Befund im PDU. Dies entspricht einer Sensitivität von 98%, einer Spezifität von 78%, einem PPV von 59% und einem NPV von 99%. Eine zylinderbezogene Auswertung mit exakter Angabe der DR aller gezielten Biopsien sowie einem Vergleich zwischen systematischer und gezielter Biopsie wurde von den Autoren nicht angegeben. Die Autoren schlussfolgerten, dass durch den Einsatz des PDU eine deutliche Anzahl an Biopsien vermieden werden könne.

In einer aktuelleren Untersuchung von Delgado et al. (48) aus dem Jahr 2016 wurden 984 Patienten untersucht, bei denen der klinische Verdacht auf ein PCa vorlag. Es wurden sowohl systematisierte Biopsien (6-fach oder 10-fach Biopsien) als auch läsionsgesteuerte Biopsien entnommen. Dabei wurden Auffälligkeiten im konventionellen (B-Modus)-TRUS, im PDU und im kontrastmittelverstärkten Ultraschall (CEUS) berücksichtigt. Die Gesamt-DR für ein PCa lag bei 38%. Die patientenbe-

zogene Sensitivität für den PDU lag bei 34,2%, die des TRUS lag bei 40,9%. Die Werte für Spezifität, PPV und NPV des PDU lagen bei 78,5%, 49,4% und 66%. Die entsprechenden Werte des TRUS unterschieden sich nur geringfügig. Die Autoren schlussfolgerten, dass der PDU keinen Zusatznutzen hinsichtlich der Detektion des PCa bringe.

Weitere Untersuchungen anderer Arbeitsgruppen von Sauvain et al. (49) aus dem Jahr 2006 mit 579 Patienten und von Boukadoum et al. (50) aus dem Jahr 2009 mit 105 Patienten ergaben ebenfalls sehr heterogene Ergebnisse:

Die Ergebnisse von Sauvain zeigten mit Werten für Sensitivität, Spezifität, PPV und NPV von 87%, 73%, 78% und 84% eine deutlich bessere diagnostische Leistung als die der Arbeitsgruppe von Boukadoum. Hier lagen die entsprechenden Werte für Sensitivität, Spezifität, PPV und NPV bei 44%, 96%, 84% und 80%.

Eine retrospektive Untersuchung von Eisenberg et al. (51) an 620 Patienten die einer radikalen Prostatektomie unterzogen wurden, untersuchte die Übereinstimmung von Auffälligkeiten im präoperativen TRUS und PDU mit dem pathologischen Präparat. Dabei wurde eine Läsion in der Bildgebung als korrekt zugeordnet zum pathologischen Präparat betrachtet, wenn Seite und Region des Tumors bzw. der Läsion in den beiden Modalitäten übereinstimmten. Eine genau Angabe über die Art und Weise dieser Zuordnung sowie über die Definition der jeweiligen Regionen wurde von den Autoren nicht gemacht. Die Werte für Sensitivität, Spezifität, PPV und NPV bzgl. der korrekten Identifikation eines PCa lagen für den PDU bei 40%, 35%, 88% und 6%. Diese Werte lagen in der genannte Untersuchung jeweils etwas niedriger als die entsprechenden Werte für den konventionellen TRUS. Die Autoren schlussfolgerten, dass der PDU wenig prognostischen Wert zur Detektion eines PCa habe.

Empfehlungsgrad in den Leitlinien

Bezüglich des speziellen Einsatzes dopplerbasierter Ultraschallverfahren geben sowohl die deutschen S3-Leitlinien als auch die EAU-Guidelines keine explizite Empfehlung ab (32,33).

2.3.3 KM-Verstärkter Ultraschall (CEUS)

Bei diesem Verfahren wird dem Patienten ein Kontrastmittel intravenös verabreicht, welches gasgefüllte Mikro-Bläschen enthält, die in etwa den Durchmesser von Erythrozyten haben. Dadurch können im Rahmen einer Doppler-Untersuchung deutlich kleinere Gefäße dargestellt werden, als dies mit einem herkömmlichen PDU möglich ist. Die maximale Auflösung des PDU liegt bei einem Durchmesser von etwa 1 mm, durch den Einsatz der genannten Kontrastmittel, können Gefäße mit einem Durchmesser von 50 – 100 µm dargestellt werden. Dies soll die Detektion auffälliger Perfusionsmuster im Rahmen der tumorbedingten Neovaskularisierung im Vergleich zu konventionellen Dopplerverfahren verbessern (45,52).

Ein große Anzahl an Studien, teilweise mit sehr unterschiedlicher Qualität, sind zu diesem Thema bisher durchgeführt worden. In dem bereits unter 2.2.2 erwähnten Review-Artikel von van Hove et al. (24) wurden für den CEUS 6 Studien von guter Qualität identifiziert, in die zwischen 60 und 1776 Patienten eingeschlossen wurden.

Die umfangreichste Untersuchung mit 1776 Teilnehmern wurde von Mitterberger et al. 2010 publiziert (53). Es handelt sich um ein retrospektive single-center Studie. Es wurde dabei zuerst läsionsgesteuerte Biopsien (jeweils 5 Proben) durch einen ersten Untersucher entnommen. Im Anschluss erfolgte eine systematische 10-fach Biopsie durch einen 2. Untersucher. Die Gesamt-DR ergab einen Wert von 31%. Die DR der systematischen Biopsie lag bei 23%, die der CEUS-gestützten Biopsien bei 27%. Der Unterschied war statistisch signifikant ($p < 0,001$). Innerhalb der Patienten mit einem PCa wurde in 27% ausschließlich mittels gezielter Biopsie und in 15% ausschließlich mittels systematischer Biopsie ein PCa nachgewiesen.

Auch die zylinderbezogene DR war bei den gezielten Biopsien mit 11% signifikant höher als bei den systematischen Biopsien mit einem Wert von 5%. Die Autoren schlussfolgerten, dass die Verwendung der CEUS-gestützten Biopsie einen deutlichen Vorteil für die Patienten ergäbe, dass auf die systematische Biopsie aber nicht verzichtet werden könne.

In den anderen 5 Studien (54-58) wurden insgesamt 927 Patienten (Bandbreite 60 – 300) untersucht.

4 Studien hatten einen Aufbau analog der zuletzt genannten Studie von Mitterberger (53), wobei der untersuchte Patient als eigene Kontrolle zum Vergleich von systematischer und gezielter Biopsie diente. Eine Studie wies mit einer DR von 39% vs. 26% eine signifikant schlechtere DR der gezielten Biopsien auf (54). Die übrigen 3 Studien konnten keinen Unterschied zwischen den beiden Methoden nachweisen (55,56,58).

Eine Studie hatte ein randomisiertes Design: Es wurden jeweils 100 Patienten in die Arme systematische Biopsie vs. PDU-gesteuerte Biopsie vs. CEUS-gesteuerte Biopsie verteilt (57). In den beiden Armen mit gezielten Biopsien wurde zusätzlich eine 13-fache systematische Biopsie durchgeführt. Zwischen den Armen gab es keinen signifikanten Unterschied der DR, die Werte lagen jeweils bei etwa 30%.

In 5 Untersuchungen wurde eine zylinderbezogene DR für die jeweilige Methode angegeben (53-56,58), diese war jeweils signifikant höher als in der systematischen Biopsie. In allen 5 Studien zeigte die Kombination aus gezielter und systematischer Biopsie eine höhere DR als die alleinige Anwendung eines Verfahrens. Die absolute Zunahme der DR lag im Bereich von 2 – 8%.

Die im vorherigen Kapitel bereits erwähnte Untersuchung von Delgado et al. (48) untersuchte neben dem PDU auch den CEUS. Die patientenbezogene DR für die systematische Biopsie lag dabei bei 41,8%, für die CEUS-gestützte Biopsie bei 24,5% und für die Kombination aus beiden Verfahren bei 43%. Die Autoren be-

rechneten, dass man bei 83 Patienten den CEUS anwenden müsste, damit ein zusätzliches PCa detektiert würde.

Eine Metaanalyse von Li et al. (59) einer chinesischen Arbeitsgruppe aus dem Jahr 2013 berechnete Testgütekriterien aus gepoolten Daten von 2624 Patienten aus 16 Studien. Interessanterweise wurde von den 6 zuvor genannten Studien, die von van Hove et al. (24) als „*well-designed*“ beurteilt wurden, nur diejenige von Frauscher et al. (55) in die Metaanalyse eingeschlossen. Es wurden Werte aus den gepoolten Daten für die Sensitivität von 70%, für die Spezifität von 74% und für die Diagnostic Odds Ratio von 9,09 berechnet. Die Autoren waren der Auffassung, dass der CEUS ein vielversprechendes Werkzeug sei, dass auf eine systematische Biopsie aber nicht verzichtet werden könne.

Empfehlungsgrad in den Leitlinien

In den deutschen S3-Leitlinien wird in der Empfehlung 4.3 (neu 2011) mit dem Empfehlungsgrad „B“ folgendes Vorgehen befürwortet:

„Die kontrastverstärkte Ultraschalluntersuchung sollte nicht zur Primärdiagnostik eingesetzt werden.“ (32)

Die Autoren der EAU-Guidelines sind der Ansicht, dass es für den „*routinemäßigen Einsatz*“ [Übersetzung durch den Autor] des kontrastverstärkten Ultraschalls keine ausreichende Evidenz vorhanden sei (33).

2.3.4 Histoscanning

In der Technik des Histoscannings der Prostata (PHS) werden Rohdaten des konventionellen B-Mode-Ultraschalls mittels spezieller Computertechnik analysiert und aufbereitet um PCa-verdächtige Region visualisieren zu können (45,60). Im Gegensatz zu den bereits diskutierten Verfahren handelt es sich dabei nicht um ein Echtzeitverfahren. Nach der Untersuchung werden die Daten aufbereitet und ana-

lysiert. Die Entnahme gezielter Biopsien erfolgt 2-zeitig anhand des zuvor erstellten Ergebnisses.

Die Anzahl entsprechender Studien die den Nutzen des Verfahrens untersuchen ist im Vergleich anderer Methoden verhältnismäßig niedrig.

In der Untersuchung von Hamann et al. (61) aus dem Jahr 2013 wurden 80 Patienten untersucht. Diese erhielten sowohl eine systematisierte 14-fach Biopsie, als eine gezielte Biopsie verdächtiger Läsion. Die gezielten Biopsien wurden sowohl perineal als auch transrektal durchgeführt, es wurden max. 3 Proben je Region entnommen. Die Gesamt-DR lag bei 35%. In der systematischen Biopsie lag die DR bei 27,5%, in der perinealen gezielten Biopsie bei 28,75% und in der transrektalen gezielten Biopsie bei 18,75%. Der Unterschied zwischen transrektaler gezielter Biopsie und den beiden anderen Verfahren war statistisch signifikant.

Eine weitere Untersuchung des selben Autors (62) untersuchte mit dem gleichen Studienaufbau die Effektivität des PHS an einem Kollektiv das einer Re-Biopsie unterzogen wurde. Es zeigte sich eine patientenbezogene Gesamt-DR von 32%. Die DR von systematischer Biopsie sowie gezielter transrektaler und transperinealer Biopsie je Patient zeigten mit Werten von 23,7%, 21,6% bzw. 20,6% keinen signifikanten Unterschied. Im Vergleich der biopsierten Regionen zeigten die gezielten Biopsien signifikant höhere DR als die systematisierten Biopsien. Die Autoren empfehlen das PHS im Rahmen einer Re-Biopsie in Erwägung zu ziehen.

Eine retrospektive single-center Studie von Schiffmann et al. (63) untersuchte retrospektiv die PHS-Daten von 198 Patienten. Dabei wurde eine sextantenbezogene Analyse von 1188 Sextanten bzgl. der Vorhersagekraft der PHS-Ergebnisse vorgenommen. Die ermittelte ROC-Analyse ergab eine AUC von 0,58. Die Werte für Sensitivität und Spezifität lagen, je nach Einstellung des Schwellenwertes des PHS-Signals, für die Sensitivität im Bereich von 40,1 - 84,1% und für die Spezifität im Bereich von 27,7 - 73,3%. Die Autoren rieten davon ab anhand von

Ergebnissen des PHS Änderungen der systematischen Biopsie-Schemata vorzunehmen.

In der Arbeit von Javed et al. (64) werden 3 kleine Serien mit je 24, 57 bzw. 24 Patienten vorgestellt. In den ersten beiden Serien wurden gezielte Biopsien mit systematisierten Biopsie verglichen, einmal in transrektaler, einmal in transperinealer Technik. Die DR unterschieden sich dabei deutlich: In den systematisierte Biopsien von Serie 1 und 2 lag die DR bei je 62,5% bzw. 54,4%, in den gezielten Biopsien bei je 38,1% bzw. 13,4%.

Ferner wurde in der 3. Serie an 24 Patienten mit geplanter radikaler Prostatektomie die Übereinstimmung zwischen PHS und pathologischen Ergebnis an Großflächenschnitten untersucht. Dabei wurden Gesamtvolumen des Tumors, Tumorumfängen je Sextant und Volumen der Indexläsion verglichen. Es wurden keine Korrelation zwischen den Befunden der PHS und den pathologischen Ergebnissen gefunden. Die Autoren kamen zu der Schlussfolgerung, dass im klinischen Alltag PCa mittels PHS nicht verlässlich identifiziert werden könnten.

In einer Untersuchung von Orczyk et al. (65) wurde, ähnlich der 3. Serie der zuletzt diskutierten Arbeit, an 31 Patienten sowohl der Befund des PHS als auch der Befund der mpMRT mit den pathologischen Ergebnissen nach rPVE verglichen. Beim Vergleich der Sensitivitäten zeigte sich mittels PHS bei 46,2% aller betrachteten Oktanten ein korrekt identifiziertes PCa, mittels mpMRT gelang das in 52,6% der Fälle. Der Unterschied war nicht signifikant. Die Spezifitäten unterschieden sich mit Werten von 74,1% für das PHS vs. 96,5% für das mpMRT deutlicher. Bei Tumoren mit einer Gleason-Score von > 6 und Tumoren mit einem max. Durchmesser von > 10 mm war der Unterschied der Sensitivitäten nun signifikant: Die Werte für das PHS lagen bei 50% bzw. 55,9%, die analogen Werte für das mpMRT lagen bei 86,4% bzw. 82,4%. Die Autoren sprachen sich für eine methodische Verbesserung des PHS vor einem möglichen breiteren Einsatz im klinischen Alltag aus.

Empfehlungsgrad in den Leitlinien

In den deutschen S3-Leitlinien wird in der Empfehlung 4.5 (neu 2011) mit dem Empfehlungsgrad „A“ folgendes Vorgehen angeraten:

„Der computergestützte Ultraschall (Histoscanning) soll nicht zur Primärdiagnostik eingesetzt werden.“ (32)

In den EAU-Guidelines wird keine explizite Empfehlung bezüglich des Einsatzes des Histoscannings abgegeben (33).

2.3.5 ANNA/C-TRUS

Die Abkürzung ANNA/C-TRUS steht für *„Artificial neural net analysis/computerized transrectal ultrasound“*. Bei diesem Verfahren werden die Informationen des B-Bild-TRUS-Signal computergestützt analysiert, dies erfolgt unabhängig von der visuellen Grauskala. Die digitalisierten Bilder werden dabei web-basiert auf einen zentralen Server geladen auf dem die anschließende Auswertung mit Hilfe sog. ANNA-Algorithmen erfolgt. Das Ergebnis der Analyse bzw. der Befund wird danach an den Anwender rückübermittelt (45,60,66). Insgesamt konnten zu diesem Verfahren nur 3 Studien identifiziert werden.

Die erste wurde von Loch im Jahr 2007 veröffentlicht (67). Der Autor berichtet über ein Kollektiv von insgesamt 540 Patienten an denen eine Biopsie vorgenommen wurde. In der Veröffentlichung wird ausschließlich auf die Subgruppe mit negativer Vor-Biopsie näher eingegangen, die eine C-TRUS-gestützte Biopsie erhielten. Es erfolgten ausschließlich läsionsbezogene Biopsien, es wurden allerdings keine Angaben gemacht wie viele Biopsien insgesamt oder durchschnittlich entnommen wurden.

Die patientenbezogene Gesamt-DR der Subgruppe mit vorheriger negativer Biopsie lag bei 50%. Es wurden des Weiteren keine Angaben über die Patienten ohne Vorbiopsie gemacht. Ein studieninterner Vergleich mit systematisierten Biopsien erfolgte nicht, da die Patienten ausschließlich eine gezielte Biopsie erhielten.

Der Autor verglich die Ergebnisse mit DR im Rahmen von Re-Biopsien in der Literatur und schlussfolgerte dass mit der untersuchten Methode eine bessere Detektion als mit der Standardmethode möglich sei.

In einer weiteren Untersuchung derselben Arbeitsgruppe (68) wird über Ergebnisse berichtet, wo von externen Urologen entsprechende Bilder übermittelt wurden und die Befunde nach der Analyse zurück geschickt wurden. Die Biopsie erfolgte somit nicht, wie bei der im vorherigen Absatz erläuterten Untersuchung, an einem einzigen Zentrum sondern durch insgesamt 57 verschiedene Urologen. Es wird über die Anzahl der untersuchten Bilder berichtet (insgesamt 1545) und dass insgesamt 91 PCa detektiert wurden. Die Gesamtzahl der teilnehmenden Patienten und somit die entsprechende DR wird aber nicht genannt. Lediglich für die Subgruppe der Patienten ohne Vorbiopsie (n = 75) wurde eine DR von 41% angegeben. Der Autor schlussfolgerte, dass auch mit der dezentralen Variante der Methode gleiche Ergebnisse wie bisher zu erzielen seien.

Ferner wurde vom selben Autor eine Arbeit veröffentlicht, bei der die Kombination von mpMRT und C-TRUS/ANNA untersucht wurde (69). Da es sich lediglich um eine Fallserie von 20 Patienten handelt, wird darauf nicht weiter eingegangen.

Empfehlungsgrad in den Leitlinien

Bezüglich des speziellen Einsatzes des in diesem Abschnitt diskutierten Verfahrens geben sowohl die deutschen S3-Leitlinien als auch die EAU-Guidelines keine explizite Empfehlung ab (32,33).

2.3.6 Multiparametrische MRT

Die multiparametrische Magnetresonanztomographie (mpMRT) beinhaltet zum einen die anatomische Darstellung der Prostata, wobei vorrangig die T2-Sequenzen zur Auswertung herangezogen werden (70).

Zum anderen werden funktionelle Techniken angewendet: Diese umfassen insbesondere die Diffusionsgewichtung (DWI) und die dynamische Kontrastmittelverstärkung (DCE). Die Spektroskopie (MRSI), mit deren Hilfe Stoffwechselprodukte wie Cholin gemessen werden können, wurde bei Einführung der mpMRT häufig angewendet, hat inzwischen aber an Bedeutung verloren (71-73).

Mit Hilfe der DWI können die Bewegungen von Wassermolekülen quantifiziert werden. In Karzinomen herrscht häufig eine hohe Zelldichte vor, dadurch nimmt die Diffusionskapazität der Wassermoleküle im interstitiellen Raum ab: somit können bei Anwendung der DWI Rückschlüsse auf ein mögliches Karzinom gezogen werden (71).

Zur Anwendung der DCE schreiben Röthke et. al (70): *„Die DCE-MRT misst üblicherweise T1w-Signalintensitäts(SI)-Zeit(t)-Verläufe im Prostatagewebe nach gewichtsadaptierter Gabe eines gadoliniumhaltigen Kontrastmittels (KM) [...]“*. Karzinome weisen häufig eine gesteigerte Neoangiogenese sowie eine höhere Gefäßfragilität auf (71). Darauf kann mit Hilfe der DCE anhand typischer Kurvenverläufe Rückschlüsse gezogen werden, wobei Karzinome häufiger *„[...] einen steileren Anstieg, ein größeres maximales Enhancement und einen steileren Abfall [...]“* aufweisen (70).

Mit der Einführung der PI-RADS-Klassifikation (*„Prostate Imaging – Reporting and Data System“*) im Jahr 2012 durch Barentsz et al. wurden qualitative Standards sowohl hinsichtlich der Durchführung als auch der Befundung der mpMRT definiert (74). So wurden beispielsweise minimale Anforderungen an die Akquisitionsprotokolle festgelegt und die Verwendung von mindestens 2 funktionellen Verfahren gefordert. Zudem wurde ein Punkte-System etabliert, dass die Wahrscheinlichkeit für das Vorhandensein eines Prostatakarzinoms angibt.

In der Publikation von Röthke et. al werden die Punktwerte des PI-RADS-Scores in deutscher Sprache folgendermaßen definiert (70):

- 1 Punkt = höchstwahrscheinlich benigne
- 2 Punkte = wahrscheinlich benigne
- 3 Punkte = unklarer Befund
- 4 Punkte = wahrscheinlich maligne
- 5 Punkte = hochwahrscheinlich maligne

Im Jahr 2015 erfolgte eine Aktualisierung der PI-RADS-Klassifikation auf Version 2 (72,75). Dabei wurde das Bewertungssystem angepasst und die DWI als dominante Untersuchungsmodalität der peripheren Zone und die der T2-gewichteten Sequenzen für die transitionale Zone hervorgehoben. Ferner wurde die Gewichtung des DCE verringert, die bisher optionale Spektroskopie nicht mehr empfohlen und die Anzahl der Prostata-sektoren von 27 auf 39 erweitert (73).

Es existieren verschiedene Techniken der Biopsie-Entnahme bei Auffälligkeiten in der mpMRT:

Zum einen kann die Biopsie unter unmittelbarer MRT-Kontrolle bzw. direkt im MR-Tomographen erfolgen - man spricht hier von einer sog. „*in-bore*“-Biopsie. Die Technik wurde unter anderem 2008 durch Hambrock et. al beschrieben (76). Der Patient wurde in Bauchlage positioniert, die Entnahme der Biopsien erfolgte transrektal mittels einer speziellen, mit Gadolinium gefüllten und MR-tauglichen Zielvorrichtung. Zuvor wurde eine erneute MRT zur Lokalisation der auffälligen Areale vorgenommen. Es wurden in dieser Studie nur gezielte Biopsien entnommen, auf die Entnahme von systematischen Biopsien wurde verzichtet. Eine Review-Arbeit von Wegelin et al., in der verschiedene mpMRT-basierte Biopsie-Techniken verglichen wurden, führt insgesamt 11 Studien auf, die die Qualitäts-Anforderungen des Reviews erfüllten und in „*in-bore*“-Technik durchgeführt wurden. Dabei wurde nur bei 3 Studien zusätzlich zu den gezielten Biopsien eine systematische Biopsie durchgeführt (77).

Eine weitere Möglichkeit der Biopsie nach vorheriger mpMRT ist die sogenannte „Fusionstechnik“ oder „Fusionsbiopsie“. Die MRT-Bilder werden dabei in ein spezielles Computersystem geladen, welches im Rahmen der Biopsie die MRT-Bilder den Ultraschall-Bildern überlagert - die Bilder aus beiden Systemen werden somit „fusioniert“. Damit eine anatomisch korrekte Überlagerung gelingt, müssen auf den MRT-Bildern zuvor anatomische Referenzpunkte - wie beispielsweise die Kontur der Prostata - markiert werden. Zudem muss das System die Information über die Lage der Ultraschallsonde im Raum erhalten: dies gelingt bei Systemen mit freibeweglicher Schallsonde über elektromagnetische Sensoren. Bei anderen Systemen ist die Sonde fest auf einer Halterung fixiert, deren Bewegungen an das Computersystem übertragen werden. Die suspekten Areale werden ebenfalls zuvor auf den MRT-Bildern markiert und können somit den Ultraschallbildern in Echtzeit überlagert und gezielt biopsiert werden. Es sind sowohl Systeme mit transrektalem als auch mit transperinealem Zugang verfügbar. Des Weiteren unterscheidet man sogenannte „rigide“ von „elastischen“ Systemen: Elastische Systeme berücksichtigen die Verformung der Prostata und passen die unterschiedlichen Formen bei MRT und TRUS durch Modellierung des MRT-Datensatzes an. Bei rigiden Systemen wird die Form der Prostata vom MRT unverändert auf das TRUS-Echtzeitbild übertragen (78,79).

Eine Review-Arbeit von Gayet et al. führt 8 verschiedene Systeme auf, die zu Beginn des Jahres 2015 von der FDA zugelassen waren (79). Der Review von Wegelin et. al berichtet über 21 Studien, in denen eine Fusionsbiopsie in computergestützter Technik durchgeführt wurde: bei allen 21 Studien wurde sowohl eine gezielte Biopsie der verdächtigen Areale als auch eine systematische Biopsie der gesamten Prostata vorgenommen (77).

Die dritte Variante der Entnahme von Biopsien nach vorheriger mpMRT ist die Möglichkeit der sogenannten „kognitiven Fusionsbiopsie“: Dabei werden vom Untersucher die MRT-Bilder vor dem Eingriff gesichtet und Biopsien nach dessen Maßgabe aus den verdächtigen Regionen entnommen. Die Lokalisation erfolgt

ohne technische Unterstützung sondern ausschließlich anhand der subjektiven Einschätzung des Operators (78). Es erfolgt dabei üblicherweise sowohl die Entnahme von gezielten als auch von systematischen Biopsien; der bereits erwähnte Review von Wegelin et. al berichtet über 11 Studien mit kognitiver Fusionstechnik, bei allen wurden sowohl eine systematische als auch eine gezielte Biopsieentnahme vorgenommen (77).

Zum Thema der mpMRT-gestützten Biopsien existiert inzwischen eine sehr umfangreiche Anzahl an Publikationen. Ein Review-Artikel von Fütterer et. al (80) aus dem Jahr 2015 berichtet im Rahmen der Datengewinnung nach Entfernung von Duplikaten über 1318 eigenständige Einträge in den Datenbanken „*Pubmed*“, „*Embase*“ und der „*Cochrane database of clinical trials*“ zu den Schlagworten (bzw. analogen Begriffen und Abkürzungen) „*Prostatakarzinom*“ und „*MRT*“. Der Review-Artikel von Wegelin et al. (77) aus dem Jahr 2017, der die Datenbanken „*Pubmed*“, „*Embase*“ und „*CENTRAL*“ umfasste und ebenfalls nach den Begriffen „*Prostatakarzinom*“ und „*MRT*“ suchte, berichtet nach Entfernung der Duplikate über eine noch größere Anzahl von insgesamt 1734 Treffern.

Aufgrund dieser umfangreichen Datenmenge soll die diagnostische Leistungsfähigkeit der mpMRT im folgenden Abschnitt insbesondere Anhand von Review-Artikeln sowie einigen prospektiven Studien dargestellt werden.

Der bereits unter 2.2.2 zitierte Review-Artikel von van Hove et. al (24) schließt ausschließlich Studien ein, wo ein valider Vergleich zwischen systematischen und gezielten Biopsien möglich ist. Es wurden dabei sowohl Studien mit Erst-Biopsien, Re-Biopsien als auch gemischten Kollektiven eingeschlossen. Es wurden von den Autoren 15 Studien identifiziert, die den Qualitätsanforderungen entsprachen. In 13 Fällen wurde die Kontrolle mittels systematischer Biopsie am selben Patienten vorgenommen (81-92), in 2 Fällen erfolgte im Vorfeld eine Randomisierung (93,94).

Es wurden in 5 Studien kognitive Fusionsbiopsien (83,84,87,93,94), in 9 Fällen computergestützte Fusionsbiopsien (81,82,85,86,89-92) und in einem Fall beide Techniken durchgeführt (88).

Bei den Studien mit Kontrolle am selben Patienten lag die DR in 5 Fällen bei den gezielten Biopsien höher als bei den systematischen Biopsien, die Spannweite lag im Bereich von 29 – 69% (84-86,88,91).

Bei 6 Studien lag die DR der systematischen Biopsien über denen der gezielten Biopsien, die Spannweite lag im Bereich von 27 – 57% (82,83,87,90,92).

Bei 2 Studien lagen die DR im selben Bereich mit Werten von etwa 49,5 bzw. 41,5% (81,89).

2 Studien randomisierten die Patienten in 2 Gruppen: Zum einen eine systematische Biopsie mit zusätzlicher kognitiver Fusionsbiopsie bei auffälligen Befunden in der mpMRT, zum anderen eine ausschließliche systematische Biopsie. In der Studie von Park et al. (93) lag die patientenbezogene DR der Gruppe mit gezielter Biopsie bei 30% und die der ausschließlichen systematischen Biopsie bei 10%. Die analogen Werte der Untersuchung von Sciarra et. al. lagen bei 49% bzw. 24% (94). 14 der 15 Studien zeigten eine Zunahme der patientenbezogenen DR bei Hinzunahme der MRT-gestützten Biopsien zu den systematischen Biopsien (81,82,84-94), die Spannweite der DR lag im Bereich von 34 – 76%. Lediglich die Studie von Haffner et al. (83) konnte mit einer Gesamt-DR von 54% keinen wesentlichen Anstieg zur systematischen Biopsie zeigen, die einen Wert von 53% ergab.

Im Jahr 2015 wurde eine Metaanalyse von Schoots et al. veröffentlicht (95). Nach Ausschluss der Duplikate wurden insgesamt 3566 Treffer identifiziert, aus denen 16 Studien mit insgesamt 1926 Patienten in die Analyse eingeschlossen wurden. Es wurden dabei die Sensitivität der TRUS-gestützten Biopsien (TRUS-Bx) mit der der gezielten MRT-gestützten Biopsien (MRI-Bx) verglichen. Dabei wurden zudem die Ergebnisse von klinisch signifikanten und nicht-signifikanten PCa verglichen und die Subgruppen von Patienten mit Erst- und Re-Biopsien untersucht. Die Kriterien für ein csPCa wurden in den zugrunde liegenden Studien nicht einheitlich

festgelegt, zumeist aber als Nachweis eines Gleason-Scores von $> 3+3 = 6$ oder von mehr als einem Zylinder mit $3+3 = 6$ oder einem Zylinder mit $3+3 = 6$ und von ≥ 4 mm Länge definiert. Eingeschlossen worden nur Studien, wo am selben Patienten sowohl die MRT-gestützte als auch die TRUS-gestützte Biopsie in sequentieller Abfolge durchgeführt wurde und die TRUS-Bx als unabhängige 8 bis 12-fache systematische Biopsie erfolgte. Als suspekt wurden MRT-Befunde von PIRADS ≥ 3 definiert. Es wurden sowohl in-bore-Biopsien als auch kognitive und computergestützte Fusionsbiopsien eingeschlossen. Als positives Ergebnis wurde ein Karzinomnachweis entweder in der TRUS- oder der MRT-gestützten Biopsie gewertet. Die Sensitivität aus den gepoolten Daten wurde berechnet als der Anteil der im TRUS bzw. MRT-gestützten Verfahren nachgewiesenen PCa an der Gesamtzahl der Karzinome. Zudem wurde das Verhältnis der Sensitivitäten berechnet, wobei ein Wert > 1 anzeigt, dass mittels MRT-gestützter Biopsie mehr PCa entdeckt wurden. Die Prävalenz eines PCa lag insgesamt bei 59%, bei Erstbiopsien lag sie bei 70% und bei Re-Biopsien bei 42%. Die Sensitivitäten der MRI-Bx lagen insgesamt bei 85% und die der TRUS-Bx bei 81%. Die relative Sensitivität lag bei 1,05 und war mit einem 95%-KI von 0,94 – 1,19 statistisch nicht signifikant. Bei den csPCa lagen die Werte der MRI-Bx bei 91% und die der TRUS-Bx bei 76%, die relative Sensitivität lag bei 1,20 und war mit einem 95%-KI von 1,09 – 1,32 statistisch signifikant. Hinsichtlich klinisch nicht-signifikanter PCa zeigte sich ein analoges Bild: Die relative Sensitivität lag bei 0,56 (95%-KI: 0,37 – 0,85), was einem signifikant geringerem Nachweis von klinisch nicht-signifikanten PCa durch die MRI-Bx entspricht. Beim Vergleich der Subgruppen mit Erst- bzw. Re-Biopsie zeigte sich bzgl. der DR aller PCa im Rahmen einer Erstbiopsie mit einer relativen Sensitivität von 0,97 (95%-KI: 0,94 – 1,01) kein Unterschied zwischen den Methoden. Im Rahmen einer Erstbiopsie lag die relative Sensitivität bzgl. der Detektion eines csPCa bei 1,10 (95%-KI: 1,00 – 1,22) und erreichte somit (grenzwertig) ebenfalls keine statistische Signifikanz. Bei vorheriger negativer Biopsie lag die relative Sensitivität bei 1,62 (95%-KI: 1,02 – 2,57) für alle PCa und bei 1,54 (95%-KI: 1,05 – 2,26) für csPCa.

Die Qualität der eingeschlossenen Studien wurde von den Autoren insgesamt als moderat bewertet, als Kritikpunkt wurde unter anderem angeführt, dass Entnahme der TRUS-Bx in der Regel nach der MRI-Bx und in Kenntnis des Befundes durch den selben Operateur erfolgte. Zudem wurde ein gewisser Selektionsbias angemerkt, der sich in einer relativ hohen Prävalenz an PCa von insgesamt 59% wieder spiegelt und der sich unter anderem dadurch erklärt, dass nur Patienten mit auffälliger mpMRT eingeschlossen wurden. Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass im Rahmen der Metaanalyse gezeigt werden konnte, dass sich hinsichtlich der Gesamt-DR kein Vorteil für den Einsatz der mpMRT ergab, dass damit aber mehr signifikante und weniger insignifikante PCa nachgewiesen werden konnten und dass insbesondere im Rahmen einer vorherigen negativen Biopsie eine bessere Detektion möglich war.

Ein weiterer Review-Artikel von Fütterer et al. (80) beschäftigt sich mit der diagnostischen Genauigkeit der mpMRT zur Detektion von klinisch signifikanten Prostatakarzinomen. Dabei wurden insgesamt 12 Studien aus 1729 (initialen) Treffern extrahiert. Es wurden die Werte für Sensitivität, Spezifität, NPV, PPV und Accuracy für jede Studie berechnet. Analog des o. g. Reviews war die Definition für ein csPCa nicht einheitlich, orientierte sich aber an Gleason-Score, Länge und Anzahl der befallenen Biopsiezylinder sowie zusätzlich am PSA-Wert. Als Referenz wurde das Ergebnis der Prostatabiopsien, bzw. in einem Fall das Ergebnis des Prostataektomie-Präparats genommen. Aufgrund der Heterogenität der Studien war eine gepoolte Analyse der Daten laut Autoren nicht möglich. Es wurden sowohl Patienten mit Re-Biopsien als auch Erst-Biopsien eingeschlossen. Hinsichtlich der Biopsietechnik machten die Autoren keine Einschränkungen. Die Rate an detektierten klinisch signifikanten PCa wurde mit einem Bereich von 44 - 87% angegeben. Die Sensitivität lag in einem Bereich von 58 - 96% und die Werte für den NPV lagen in einem Bereich von 63 - 98%. Die Autoren schlussfolgerten, dass mit einer mpMRT ein csPCa mit ausreichender Genauigkeit erkannt werden könne.

Eine Meta-Analyse von Moldovan et al. (96) befasste sich mit der Frage, inwieweit mit der mpMRT eine Biopsie vermieden werden könnte. Dazu wurden aus den gepoolten Daten von 8 Studien der NPV und der PPV für die mpMRT berechnet (97-104). Aufgrund der ausgeprägten Heterogenität der Prävalenzen von PCa bzw. csPCa wurde das Ergebnis in Abhängigkeit der Prävalenz dargestellt. Bei einer Prävalenz eines PCa von 30% wurde ein PPV von 43% und ein NPV von 88% berechnet. Bei steigenden Prävalenzen von 50% bzw. 70% lagen die Werte für PPV und NPV dann bei 64% und 76%, bzw. bei 81% bzw. 57%. Für das csPCa wurde eine Studie identifiziert die die Einschlusskriterien in die Metaanalyse erfüllte, hier wurde ein NPV von 87,9% und ein PPV von 45,1% angegeben. Die Autoren schlussfolgerten, dass aufgrund der heterogenen Genauigkeit der mpMRT und des Einflusses der Prävalenz auf den NPV eine mpMRT nicht herangezogen werden sollte, um eine Biopsie zu vermeiden. Sollten in Zukunft genauere Möglichkeiten der Risikoeinschätzung für ein PCa zu Verfügung stehen, so wäre die Vermeidung von Biopsien mit Hilfe der mpMRT für Patienten mit niedrigem Risiko möglicherweise zu realisieren.

Von Filson et al. (105) wurde eine prospektive Studie mit insgesamt 1042 Patienten veröffentlicht. Aufgrund der Veröffentlichung im Jahre 2016 konnte diese nicht in die o. g. Reviews bzw. Metaanalysen eingeschlossen werden. Primärer Endpunkt war der Nachweis eines klinisch signifikanten PCa, welches als der Nachweis eines Gleason-Scores von ≥ 7 definiert wurde. Eingeschlossen wurden Patienten mit einem erhöhten PSA-Wert, einem auffälligen Tastbefund oder geplanter Re-Biopsie bei bekanntem low-risk PCa. Jeder Patient erhielt eine computergestützte systematische 12-fach-Biopsie mit Hilfe eines Templates. Bei Auffälligkeiten in der zuvor angefertigten mpMRT erfolgte zusätzlich eine gezielte Biopsie der Läsionen. Die Graduierung der Läsionen erfolgte nach einem 5-stufigem System, ähnlich der PIRADS-Klassifikation, welche erst im Laufe der Studie veröffentlicht wurde. Bei etwa je einem Drittel der Patienten erfolgte eine Erst-Biopsie, eine Re-Biopsie bzw. eine Re-Biopsie bei bekanntem Gleason 6-PCa.

Bei 31% aller Patienten wurde ein csPCa nachgewiesen, die DR aller PCa, inkl. Gleason 6 -Tumoren, lag bei 47%. Bei Patienten mit Auffälligkeiten in der mpMRT ergab die alleinige systematische Biopsie eine DR an csPCa von 24%, die alleinige gezielte Biopsie 28%. Die Kombination beider Verfahren erzielte eine DR von 35%. In den systematischen Biopsien wurden dabei mehr Gleason 6-PCa (208 Fälle) festgestellt als csPCa (199 Fälle). Bei den gezielten Biopsien überwogen die csPCa (229 Fälle) die Zahl der Gleason 6-PCa (131 Fälle).

Für das kombinierte Verfahren wurde die Anzahl an erforderlichen Biopsien, um ein zusätzliches csPCa zu detektieren, mit 14 Fällen berechnet. Somit würde mit jedem zusätzlichen csPCa auch ein weiteres nicht-signifikantes PCa entdeckt.

Die radiologische Graduierung korrelierte deutlich mit dem Vorhandensein eines csPCa: 80% der Patienten mit einer Läsion Grad 5 hatten ein csPCa, wohingegen nur 24% derjenigen mit einer Läsion Grad 3 ein solches aufwiesen. Die adjustierte Odds Ratio bzgl. der Wahrscheinlichkeit eines csPCa im Vergleich der Patienten mit Läsionen von Grad 5 vs. Grad 3 lag bei 9,05. Bei Patienten mit unauffälliger mpMRT wurde in 43% ein PCa und in 16% ein csPCa festgestellt. Neben der radiologischen Graduierung zeigte die PSA-Dichte die stärkste Korrelation mit einem csPCa. Die Autoren schlussfolgerten, dass bei klinischer Indikation und unauffälliger mpMRT auf eine Biopsie nicht verzichtet werden sollte und dass die besten Ergebnisse durch die Kombination von systematischer und gezielter Biopsie zu erreichen wären.

Eine weitere aktuelle Studie an 175 Patienten wurde 2016 von Baco et al. veröffentlicht (106). Es handelt sich um eine 2-armige prospektive randomisierte Studie an Patienten die erstmalig einer Prostatabiopsie unterzogen wurden. Die Interventions- bzw. MRT-Gruppe (MRT-Gr.) erhielt eine systematische 12-fach-Biopsie sowie ggf. gezielte Biopsien von auffälligen Arealen in der mpMRT. Die Kontrollgruppe (K-Gr.) erhielt ebenfalls eine systematische 12-fach-Biopsie sowie ggf. gezielte Biopsien etwaiger auffälliger Befunde im Standard-TRUS bzw. im Rahmen der DRU. Die DR für ein PCa lag in der MRT-Gr. bei 59%, für ein csPCa bei 44%, in

der Kontrollgruppe bei 54% bzw. 49%. Der Unterschied zwischen den Gruppen war statistisch nicht signifikant. Die DR eines csPCa in den alleinigen gezielten Biopsien ergab in der MRT-Gr. einen Wert von 38% und in der K-Gr. einen Wert von 18%, der Unterschied war statistisch signifikant. Der Vergleich der DR von gezielter Biopsie in der MRT-Gr. vs. 12-fach Biopsie der K-Gr. ergab Werte von 38% vs. 49% und war statistisch nicht signifikant ($p = 0,2$). Innerhalb der MRT-Gr. wurden 87% aller csPCa mit Hilfe der gezielten Fusionsbiopsie entdeckt, bei Patienten mit einem PIRADS-Score von 4 oder 5 wurden 97% aller csPCa auf diese Weise nachgewiesen. Die Autoren schlussfolgerten dass die systematische Biopsie, insbesondere bei Patienten mit hochgradig auffälliger mpMRT, durch eine Fusionsbiopsie ersetzt werden könnte.

Eine weitere, im Aufbau der o.g. sehr ähnliche, 2-armige prospektive randomisierte Studie mit Einschluss von 212 Patienten zur Erstbiopsie wurde 2017 von Porpiglia et al. veröffentlicht (107). Hierbei wurde im Kontrollarm bzw. bei unauffälligem Befund in der mpMRT ausschließlich eine systematische 12-fach-Biopsie durchgeführt, bei auffälliger mpMRT zusätzlich eine gezielte Fusionsbiopsie. Die DR in der MRT-Gr. lag für jegliche PCa bei 50,5% und in der K-Gr. bei 29,5%. Bzgl. eines csPCa lagen die Werte bei 43,9% bzw. 18,1%. Die Unterschiede waren statistisch signifikant. Der Anteil der csPCa an allen detektierten PCa lag in der MRT-Gr. bei 87,0%, in der K-Gr. bei 61,3%. Die Autoren führten an, dass die mpMRT somit auch im Rahmen einer Erstbiopsie in Betracht gezogen werden könnte.

In der Arbeit von Le et al. (108) wurde die Genauigkeit der mpMRT anhand der Korrelation mit Großflächenschnitten von Prostatektomie-Präparaten untersucht. Dabei wurden 122 Patienten retrospektiv ausgewertet und der jeweilige Index-Tumor, also derjenige mit dem höchsten Gleason-Score bzw. bei gleichem Gleason-Score derjenige mit dem größten Volumen, bestimmt. Zudem wurden Nicht-Index-Tumore identifiziert und schlussendlich ausgewertet wie viele Index- bzw. Nicht-Index-Tumore mittels mpMRT korrekt erkannt wurden. Die Sensitivität

bzgl. des Nachweises aller tumortragenden Regionen (ROIs) lag bei 47%, bezogen auf den Nachweis des Index-Tumors lag die Sensitivität der mpMRT bei 80%. Die Detektion stieg mit steigendem Gleason-Score und mit steigendem Tumorumfang deutlich an. Von den ROIs mit einem Gleason-Score 6 wurden nur 24% erkannt, bei einem Gleason-Score von ≥ 7 lag die Sensitivität bei 72%, bei einem Gleason-Score von 9 lag sie bei 80%. Bei einem max. Tumordurchmesser von $\leq 0,5\text{cm}$ lag die Sensitivität bei 14%, bei Tumoren von 1 – 2cm bei 64%, und bei $> 3\text{cm}$ bei 100%. Solitäre Tumore wurden tendenziell häufiger detektiert als multifokale Tumore, wobei in 77% der Fälle der Index-Tumor bei multifokalem Wachstum erkannt wurde. In der multivariaten Analyse konnte gezeigt werden, dass sich die Detektion des Index-Tumors bei multifokalen Tumoren nicht signifikant verschlechtert (OR = 2,31, 95%-KI 0,71 – 7,52). Die Autoren betonten, dass ihrer Ansicht nach die systematische Biopsie weiterhin erforderlich sei, da 28% der Tumoren \geq Gleason-Score 7 bzw. 28% der Tumoren mit einem Durchmesser von $> 1\text{cm}$ in der mpMRT nicht detektiert wurden.

Eine ähnliche Studie, aber unter zusätzlicher Berücksichtigung des Biopsieverfahrens, wurde von Radtke et al. 2016 veröffentlicht (109). Dabei wurden ebenfalls am histologischen Präparat (von 120 Patienten) Index-Läsionen sowie Nicht-Index-Tumore bestimmt und mit den Befunden der mpMRT korreliert. Zusätzlich wurde untersucht, inwieweit diese mittels gezielter perinealer Fusionsbiopsie bzw. systematischer perinealer Sättigungsbiopsie detektiert werden konnten. Mit der mpMRT wurden 92% der Indexläsionen detektiert, mit der alleinigen Sättigungsbiopsie ebenfalls 92%, mit der gezielten Fusionsbiopsie alleine 80% und mit der Kombination aus Sättigungs- und Fusionsbiopsie wurden 96% der Indexläsion detektiert. Die Autoren hoben hervor, dass diese Verbesserung der Detektion mit einer zunehmenden Anzahl an dadurch festgestellten nicht-signifikanten PCa einhergehe.

Wegelin et al. (77) beschäftigten sich mit der Frage, welche Technik der mpMRT-basierten Prostatabiopsie die besten Resultate liefert. Es wurden dabei die in-bore-Biopsie (MRI-TB) mit der computergestützten MRT-TRUS-Fusionsbiopsie (FUS-TB) und der kognitiven Fusionsbiopsie (COG-TB) verglichen. Es wurden 43 Studien in die Meta-Analyse eingeschlossen. Bezüglich der patientenbezogenen DR aller PCa zeigte sich kein Unterschied zwischen den 3 MRT-basierten Biopsietechniken und der Standard TRUS-Biopsie. Beim Vergleich hinsichtlich eines csPCa zeigte sich mit einer gepoolten relativen Sensitivität von 1,16 (95%-KI: 1,02 – 1,32) eine Überlegenheit der mpMRT-basierten Verfahren. Ferner wurde gezeigt, dass im Rahmen einer TRUS-Biopsie doppelt so viele insignifikante PCa detektiert werden, als mit den mpMRT-basierten Verfahren.

Beim Vergleich der 3 mpMRT-basierten Verfahren hinsichtlich des Nachweises eines PCa zeigte sich ein signifikanter Vorteil der MRI-TB gegenüber der COG-TB. Es konnte aber kein signifikanter Vorteil beim direkten Vergleich der FUS-TB mit den anderen Modalitäten nachgewiesen werden. Die gepoolten Sensitivitäten lagen dabei für die MRI-TB, die FUS-TB und die COG-TB bei 89% (95%-KI: 78 – 95%), 81% (95%-KI: 75 – 85%) bzw. 72% (95%-KI: 62 – 81%). Bei Betrachtung der Detektion eines csPCa zeigte sich kein signifikanter Unterschied der 3 Modalitäten. Ob aufgrund der gezeigten Daten auf eine systematische Biopsie verzichtet werden könne, sei laut den Autoren anhand der Arbeit nicht zu beantworten.

Empfehlungsgrad in den Leitlinien

In den deutschen S3-Leitlinien (32) werden in der Empfehlung 4.6 (ergänzt 2016) mit dem Empfehlungsgrad „0“ folgende Aussagen getroffen:

- „a. Die MRT kann als ergänzende bildgebende Diagnostik nach negativer Biopsie eingesetzt werden, wenn sie den geltenden Qualitätsstandards genügt.*
- b. Die MRT-US-Fusionsbiopsie kann eingesetzt werden, wenn eine den geltenden Qualitätsstandards genügende multiparametrische MRT einen Prostatakarzinom-suspekten Herdbefund aufweist. Die Indikation zur systematischen Biopsie bleibt davon unberührt.“*

Unter 4.7 (neu 2011) und 4.8 (neu 2011) werden mit dem Empfehlungsgrad „A“ folgende Empfehlungen gegeben:

- „Die diffusionsgewichtete MRT soll nicht zur Primärdiagnostik eingesetzt werden.“*
- „Die dynamische, kontrastmittelverstärkte MRT soll nicht zur Primärdiagnostik eingesetzt werden.“*

In den EAU-Guidelines (33) werden folgende Empfehlungen abgegeben [Übersetzung durch den Autor]:

- „Vor einer Re-Biopsie ist eine multiparametrische Magnetresonanz-Tomographie (mpMRT) durchzuführen, falls trotz negativer Biopsie ein anhaltender klinischer Verdacht auf ein Prostatakarzinom besteht.“*

[Level of Evidence: 1a; Empfehlungsgrad: A]

- „Im Rahmen einer Re-Biopsie sind systematische Biopsien durchzuführen und es sind jegliche verdächtige Läsionen der mpMRT gezielt zu biopsieren.“*

[Level of Evidence: 2a; Empfehlungsgrad: B]

2.4 Bedeutung nicht-bildgebender Verfahren zur Diagnostik des Prostatakarzinoms

2.4.1 Tastbefund

Die digitale-rektale Untersuchung (DRU) hat zum Ziel ein mögliches Prostatakarzinom aufgrund der veränderten Oberflächenbeschaffenheit der tastbaren Areale der Prostata zu erkennen.

In einer prospektiven Untersuchung an 6630 Männern wurde in 18% der Fälle ein Prostatakarzinom ausschließlich aufgrund eines suspekten Tastbefundes erkannt (110). Der positive prädiktive Wert (PPV) der DRU lag in der Altersgruppe von 50 – 59 Jahren bei 17%, in der Altersgruppe der über 80-Jährigen stieg er auf 38% an. Eine weitere Untersuchung konnte zeigen, dass der PPV der DRU bei PSA-Werten von $\leq 1,0$ ng/ml bei 5%, bei PSA-Werten von 1,1 – 2,5 ng/ml bei 14% und bei PSA-Werten von 2,6 – 4,0 ng/ml bei 30% liegt (111).

Der Stellenwert der DRU wurde am Kollektiv der in Rotterdam untersuchten Patienten der europäischen Prostatakarzinom-Screeningstudie („*ERSPC-Trial*“) untersucht (112). Hierbei wurden insgesamt 5040 Biopsien durchgeführt. Eine Empfehlung zur DRU und anschließenden Biopsie erfolgte bei einem PSA-Wert von $\geq 3,0$ ng/ml. Der PPV einer suspekten Tastuntersuchung lag im untersuchten Kollektiv bei der ersten Screeningvisite bei 48,6%. Die Untersuchungen wurde alle 4 Jahre wiederholt, hierbei ergaben sich für den PPV der DRU Werte von 29,9% bzw. 21,2% bei der 1. bzw. 2. Folgeuntersuchung. Ferner konnte gezeigt werden, dass im Rahmen der ersten Screeningvisite 71% aller Prostatakarzinome mit einem Gleason-Score ≥ 8 bei Patienten mit einem auffälligen Tastbefund zu finden waren. Von den aktuellen deutschen S3-Leitlinien aus dem Jahr 2016 wird empfohlen, eine DRU als Früherkennungsmaßnahme anzubieten (32). Die EAU-Guidelines aus dem Jahr 2017 raten ebenfalls dazu eine DRU als Früherkennungsmaßnahme durchzuführen (33). Beide Leitlinien betonen, dass der ratsuchende Männer generell ausführlich über Nutzen und Risiken von Früherkennungsmaßnahmen aufgeklärt werden sollen.

2.4.2 PSA-Wert

Das prostataspezifische Antigen (PSA) ist ein Protein mit einem Molekulargewicht von ca. 33kD, welches von den Epithelzellen der Prostata Drüsen produziert wird. Das PSA ist eine Serin-Protease mit dem biologische Zweck das Sperma zu verflüssigen. Es ist dort mit hohen Konzentrationen von etwa 1 Mio. ng/ml nachzuweisen (113,114). Das PSA wird als Präkursormolekül in Form des proPSA in die Samenflüssigkeit sezerniert und dort von humanem Kallikrein (hK) 2 und hK4 zum reifen PSA-Molekül aktiviert.

Im Serum liegt PSA zu 80-95% in komplexierter Form (cPSA) vor und ist an endogene Proteaseinhibitoren, wie beispielsweise α 1-Antichymotrypsin, gebunden (114,115). Der restliche Anteil lässt sich als sog. freies PSA (fPSA), eine enzymatisch inaktive Form, im Serum nachweisen (115).

Das fPSA besteht aus 3 Unterformen, dem o.g. proPSA, intaktem (aber inaktivem) PSA, und benignem PSA (BPSA). Letzteres wird vor allem in der Transitionalzone der Prostata gebildet und stellt ein Abbauvariante des PSA dar (115).

Gesamt-PSA-Wert

Eine entscheidende Studie zum Nachweis des klinischen Nutzens des PSA-Wertes veröffentlichten im Jahr 1987 Stamey et al. (116). Hier konnte eine Korrelation des PSA-Wertes mit dem Tumorstadium bei Patienten mit einem Prostatakarzinom nachgewiesen werden. Es wurde auch gezeigt, dass sich der PSA-Werte zum Prostatavolumen proportional verhält und der prostataspezifischen sauren Phosphatase (PAP) als Tumormarker überlegen ist. Zudem gelang der Nachweis, dass der PSA-Wert nach radikaler Prostatektomie unter die Nachweisgrenze sinkt und dass die biologische Halbwertszeit etwa 2,2 Tage beträgt (116,117).

Im Jahr 1986 wurde das Verfahren erstmals von der FDA erstmals zur Verlaufsbeobachtung für Patienten mit bekanntem Prostatakarzinom zugelassen (114). Die Verwendung des PSA-Wertes hat seit den späten 1980er Jahren weite Verbreitung gefunden und dessen breiter Einsatz wurde 1994 von Partin und Oesterling empfohlen (118).

Die Festlegung eines idealen Normbereichs ist schwierig, da es sich um einen kontinuierlich Parameter handelt, der je nach Grenzwert unterschiedliche Wahrscheinlichkeiten für das Vorliegen eines Prostatakarzinoms aufweist. Lange Zeit sah man die obere Grenze von 4 ng/ml als Wert mit der besten Vorhersagekraft bzgl. des Vorliegens eines Prostatakarzinoms an (119-121).

Thompson et al. (122) zeigten für den Placebo-Arm des „*Prostate Cancer Prevention Trial*“ in der Subgruppe der Männer mit einem PSA-Wert von $\leq 4,0$ ng/ml und unauffälliger Tastuntersuchung (n = 2950) bezüglich der Prävalenz eines Prostatakarzinoms mit einem Gleason-Score von ≥ 7 folgende Ergebnisse:

Für PSA-Werte bis 0,5 ng/ml lag diese bei 0,8%. Bei zunehmendem PSA-Wert stieg diese kontinuierlich an und lag bei PSA-Werten von 2,1 – 3,0 ng/ml bei 4,6% und bei Werten von 3,1 – 4,0 ng/ml schließlich bei 6,7%. Die Gesamt-Prävalenz aller Prostatakarzinome einschließlich low-risk Tumoren lag bei 15,2%.

Die EAU-Guidelines empfehlen daher keinen einheitlichen oberen Grenzwert für das PSA, sondern raten zum Einsatz von Nomogrammen um das individuelle Risiko für das Vorliegen eines Prostatakarzinoms einzuschätzen (33).

Die Bestimmungsmethode des PSA-Wertes ist ebenfalls nicht einheitlich. Mitte der 1990er Jahre waren bereits 60 verschiedene kommerzielle Tests erhältlich (123). In den deutschen S3-Leitlinien wird empfohlen, dass der Bericht des Labors „*Name und Hersteller des PSA-Messverfahrens; Angabe zu der Kalibrierung des Messsystems [...] und „den [...] ermittelten Normal- oder Referenzbereich...“*“ enthalten sollte (32).

Grund hierfür ist, dass unterschiedliche Testverfahren unterschiedliche Ergebnisse zur selben Probe liefern können. Eine Arbeit von Stephan et al. zeigte eine Bandbreite der Ergebnisse von 87 – 115% zum Referenztest (124).

Altersabhängige Normwerte des PSA-Wertes

Im Jahr 1993 wurde von Oesterling et. al (125) die Verwendung von altersabhängigen Normwerten empfohlen. In einer Kohorte von 471 zufällig ausgewählten gesunden Männern wurden die 95. Perzentilen für die entsprechenden Altersgruppen folgendermaßen angegeben:

- 40 – 49 Lebensjahre: 0 – 2,5 ng/ml
- 50 – 59 Lebensjahre: 0 – 3,5 ng/ml
- 60 – 69 Lebensjahre: 0 – 4,5 ng/ml
- 70 – 79 Lebensjahre: 0 – 6,5 ng/ml

Diese Empfehlung wurde allerdings kontrovers diskutiert und von Littrup et al. (126) konnte kein zusätzlicher Nutzen für die altersspezifischen Normwerte nachgewiesen werden

Eine Screeningstudie mit insgesamt 21.078 Teilnehmern aus dem Jahr 1995 (127) konnte allerdings zeigen, dass durch Verwendung der altersabhängigen Normwerte in der Gruppe der Männer bis 59 Lebensjahre eine zusätzliche Detektionsrate von 8% resultierte, alle Tumoren waren organbeschränkt. In der Gruppe ab dem 60. Lebensjahr wären 21% weniger Biopsien erforderlich gewesen, allerdings wären dann auch 11% der Tumoren nicht diagnostiziert worden. Von diesen wären allerdings 30% im Rahmen der DRU entdeckt worden und nur 22% waren nach Ansicht der Autoren klinisch signifikant. Daher wurde die Verwendung der altersspezifischen Normwerte von den Autoren empfohlen.

In den deutschen S3-Leitlinien oder in den EAU-Guidelines wurde allerdings keine explizite Empfehlung für die Verwendung der o.g. altersspezifischen Normwerte ausgesprochen (32,33). Vielmehr weisen die S3-Leitlinien darauf hin, dass bei *„jüngeren Patienten [...] individuell auch bei niedrigeren PSA-Werten eine Biopsie-Indikation gestellt werden [kann]“* (32).

.

fPSA/PSA-Quotient

Eine weitere diagnostische Möglichkeit stellt die Bestimmung des fPSA und Berechnung des fPSA/PSA-Quotienten (PSA-Q) dar.

Catalona et al. (128) konnten in einer prospektiven Studie an insgesamt 773 Männern zeigen, dass der mediane PSA-Q in der Gruppe der Männer mit einem Karzinom mit 12% signifikant unter dem Wert der Gruppe einer benignen Prostatahyperplasie (BPH) lag (18%). Die AUC lag für den PSA-Q mit 0,72 signifikant über dem AUC-Wert des Gesamt-PSA, der hier mit 0,53 angegeben wurde. Die Autoren empfahlen daher bei Männern mit unauffälligem Tastbefund und einem Gesamt-PSA-Wert im Bereich von 4,0 – 10,0 ng/ml die Bestimmung des PSA-Q (unter Verwendung eines Grenzwertes von 25%) um zwischen einem Prostatakarzinom und einer BPH besser unterscheiden zu können.

Diese Empfehlung fand auch Eingang sowohl in die S3-Leitlinien, als auch in die EAU-Guidelines (32,33).

PSA-Dichte

Benson et al. (129) führten 1992 den Begriff der Prostatadichte (PSA-D) ein. Sie ist definiert als der Quotient aus PSA-Wert (in ng/ml) geteilt durch das sonographisch ermittelte Prostatavolumen (in cm^3).

Über den zusätzlichen Nutzen dieses Parameters existieren unterschiedlich Angaben in der Literatur. Eine prospektive Arbeit von Semjonow et al. (130) mit 229 Patienten ergab einen PPV von 26% für einen PSA-Grenzwert von 4 ng/ml, wohingegen ein oberer Grenzwert für die PSA-D von 0,25 $\text{ng}/(\text{ml} \times \text{cm}^3)$ einen PPV von 56% ergab.

Im Gegensatz dazu konnten Catalona et. al (131) keinen zusätzlich Nutzen für den initial empfohlenen Grenzwert von 0,15 $\text{ng}/(\text{ml} \times \text{cm}^3)$ nachweisen. In dem untersuchten Kollektiv von 5000 Männern wären durch den alleinige Anwendung des genannten Grenzwertes etwa die Hälfte der Tumoren übersehen worden. Dennoch konnte ein Zusammenhang zwischen der Vorhersagekraft des PSA-Niveaus

und der Prostatagröße nachgewiesen werden. Bei einem PSA-Wert zwischen 4,1 - 9,9 ng/ml und einer Prostatagröße $\leq 50 \text{ cm}^3$ lag der PPV für ein Prostatakarzinom mit 35 - 51% deutlich über dem Wert von 15%, der für eine Prostatagröße von $> 50 \text{ cm}^3$ ermittelt wurde.

Ein zusätzlicher Nutzen der PSA-D wurden im Rahmen einer Re-Biopsie festgestellt. Catalona et al. (132) zeigten in dieser Konstellation an 99 Patienten eine Sensitivität von 90% für einen Grenzwert von $0,1 \text{ ng}/(\text{ml} \times \text{cm}^3)$ bei gleichzeitiger Vermeidung von 31% der Biopsien.

Die deutschen S3-Leitlinien berücksichtigen diese Ergebnisse mit der Empfehlung „Die Prostatagröße soll deshalb bei der Interpretation des PSA-Werts berücksichtigt werden“ (32).

Die EAU-Guidelines weisen darauf hin, dass die Wahrscheinlichkeit für ein Prostatakarzinom mit zunehmender PSA-D ansteigt (33).

PSA-Anstiegsgeschwindigkeit (PSA-V) und PSA-Verdopplungszeit (PSA-DT)

In einer Fall-Kontroll-Studie (133) wurde 1992 erstmals der Effekt des jährlichen PSA-Anstiegs untersucht. Es zeigte sich, dass in der Gruppe der Patienten mit einem Prostatakarzinom deutlich häufiger eine Anstiegsrate von $> 0,75 \text{ ng/ml/Jahr}$ auftrat. Die PSA-DT wurde erstmals an einer Serie von 34 unbehandelten Prostatakarzinompatienten untersucht (134). Hier konnte ein exponentieller PSA-Anstieg gezeigt werden.

Der Nutzen der o.g. Parameter wurde in einem Review von Vickers et al. 2009 untersucht (135). Die Autoren kamen zu der Meinung, dass der zusätzliche Nutzen der Parameter sehr gering sei.

Eine Studie mit 4272 Männern und einer Beobachtungsdauer von 10 Jahren konnte einen signifikanten Unterschied der Anstiegsgeschwindigkeit zwischen den Gruppen mit bzw. ohne Prostatakarzinom zeigen (136). In der Gruppe der Männer ohne Prostatakarzinom stieg der PSA-Wert im Durchschnitt um $0,03 \text{ ng/ml/Jahr}$. In der Gruppe mit einem Prostatakarzinom stieg der PSA-Wert

durchschnittlich um 0,39 ng/ml/Jahr. In den 2 Jahren vor Diagnosestellung stieg der Wert auf 0,98 ng/ml/Jahr an. Es fand sich zudem eine positive Korrelation mit dem Tumorstadium.

Eine weitere Untersuchung an 6844 Teilnehmern mit einem Alter von weniger als 60 Jahren, zeigte ebenfalls einen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen (137). Die Autoren empfahlen die Verwendung einer Grenze von weniger als 0,4 ng/ml/Jahr für Patienten dieser Altersgruppe.

Zwischen den Empfehlungen der Leitlinien gibt es hier deutliche Unterschiede: Die deutsche S3-Leitlinie rät dazu die PSA-V mit zu berücksichtigen, „wobei sich der Grenzwert zwischen 0,35 ng/ml*Jahr und 0,75 ng/ml pro Jahr bewegen sollte“(32).

Die Autoren der EAU-Guidelines hingegen kommen zu einer anderen Bewertung und raten von einer Verwendung von PSA-V und PSA-DT ab [Übersetzung durch den Autor]: „Diese Messungen bringen keinen zusätzlichen Nutzen im Vergleich zur alleinigen Verwendung des PSA-Wertes“ (33).

Prostate Health Index (PHI)

Es existieren mehrere Isoformen des proPSA. Aus der primären Isoform [-7]proPSA entsteht durch Abspaltung eines N-terminalen Segments durch hK2 und hK4 das reife PSA-Molekül mit enzymatischer Aktivität. Durch partielle Abspaltung dieses N-terminalen Segments können andere Isoformen des proPSA entstehen. Die Isoform [-2]proPSA kann nicht weiter zu reifem PSA überführt werden und akkumuliert insbesondere bei einem Prostatakarzinom (115).

Im PHI wird mittels folgender Formel aus [-2]proPSA, fPSA und PSA ein Score berechnet:

$$\left(\frac{[-2]\text{proPSA}}{\text{fPSA}} \right) * \sqrt{\text{PSA}}$$

Je höher der Punktwert, umso wahrscheinlicher ist das Vorhandensein eines Prostatakarzinoms (138).

Eine prospektive Studie an 646 Patienten (139) zeigte einen signifikanten höheren PHI für Patienten mit einem Prostatakarzinom. Die Werte lagen im Median bei 48,2 bzw. 38,0 Punkten.

Ein Review-Artikel über die bisherigen Studien zum PHI zeigt, dass dieser in den bis dahin durchgeführten Untersuchungen dem PSA-Wert bzw. dem PSA-Q überlegen war (138). In einer prospektiven multizentrischen Studie an 892 Männern mit einem PSA von 2 – 10ng/ml (140) lag die AUC für den PHI bei 0,703, für den PSA-Q bei 0,648 und für das Gesamt-PSA bei 0,525.

Der PHI wurde am 14.06.2012 in den USA als diagnostischer Parameter bei Männern mit PSA-Werten zwischen 4 – 10 ng/ml und unauffälligem Tastbefund zugelassen (PMA Number P090026).

Die EAU-Guidelines empfehlen unter anderem die Verwendung des PHI bei asymptomatischen Männern mit einem PSA-Wert von 2 – 10ng/ml zur weiteren Risikoevaluation vor Durchführung einer Prostatabiopsie (33). Die deutschen S3-Leitlinien nehmen hierzu keine Stellung.

2.4.3 PCA3-Score

Das DD3-Gen (bzw. PCA3-Gen) wird in Prostatakarzinom-Gewebe deutlich überexprimiert im Vergleich zu gesundem Prostatagewebe, BPH-Gewebe oder anderen Organen. Das Gen ist auf Chromosom 9 (9q21-11) lokalisiert, das Genprodukt ist eine nicht-kodierende mRNA, deren Funktion unklar ist. Die Erstbeschreibung erfolgte 1999 durch Bussemakers et al. (141).

In der Folgezeit konnte nachgewiesen werden, dass auch bzgl. der Quantität der mRNA-Expression ein deutlicher Unterschied zwischen Karzinomgewebe und gesundem Prostatagewebe besteht. Im weiteren Verlauf wurde ein Urintest entwickelt, der die Menge der PCA3-mRNA im Verhältnis zur mRNA von PSA misst (142). Aus diesem Verhältnis lässt sich über die Formel

$$\left[\left(\text{PCA3mRNA} \frac{\text{Kopien}}{\text{ml}} \right) / \left(\text{PSAmRNA} \frac{\text{Kopien}}{\text{ml}} \right) \right] * 1000$$

ein Score berechnen, der mit zunehmendem Wert eine zunehmende Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Prostatakarzinoms anzeigt. Die Uringewinnung erfolgte als Erststrahlurin nach Prostatamassage (143).

Im weiteren Verlauf erfolgte eine Evaluierung des Testes auf präanalytische Einflussfaktoren und diagnostische Genauigkeit (144).

Eine prospektive multizentrische Studie aus Europa an 463 Männern mit negativer Biopsie in der Vergangenheit ergab bei einem Grenzwert von ≥ 35 Punkten eine Sensitivität von 47% und eine Spezifität von 72% sowie eine AUC von 0,658. Die AUC des PSA-Q lag im Vergleich dazu bei einem Grenzwert von 25% bei 0,578. Die diagnostische Genauigkeit des PCA3-Score war unabhängig vom PSA-Wert (145). Die CE-Zulassung für Europa wurde 2006 erteilt (143).

Die Zulassung von der FDA erfolgte am 13.02.2012 (PMA Number P100033). In der Zulassungsstudie wurden 466 Männer mit einer negativen Biopsie in der Vorgeschichte eingeschlossen. Als Grenzwert wurde in dieser Untersuchung ein Score von 25 ermittelt. Unterhalb dieses Wertes hatten die Männer im logistischen Regressionsmodell eine 4,56-fach geringere Wahrscheinlichkeit für eine positive Prostatabiopsie (146).

Die Ergebnisse über die Genauigkeit des PCA3-Testes sind zum Teil widersprüchlich. Eine Meta-Analyse von Luo et al. aus dem Jahr 2014 (147) untersuchte die gepoolten Daten von insgesamt 3373 Patienten mit Re-Biopsien. Es zeigte sich eine unterschiedliche Test-Performance: zum einen je nach verwendetem Schwellenwert, zum anderen ob ASAP- und PIN-Ergebnisse in der Biopsie als positiv oder negativ gewertet wurden. Die besten Werte ergaben sich bei Einschluss von ASAP und PIN und bei einem Grenzwert von 20 Punkten. Hier lagen die gepoolten Werte für die Sensitivität bei 72% und für die Spezifität bei 53%. Bei einem Grenzwert von 35 Punkten lagen die entsprechenden Werte bei 49% bzw. 74%. Die AUC ergab für die o.g. Subgruppe mit Einschluss von ASAP und PIN-Befunden einen Wert von 0,85. Zusammenfassend sprachen sich die Autoren für den Einsatz eines

Grenzwertes von 20 Punkten aus und waren der Ansicht, dass der PCA3-Score dem PSA-Wert als diagnostischer Marker überlegen ist.

Die EAU-Guidelines bewerten den PCA3-Test ähnlich wie den PHI und empfehlen dessen Verwendung zur weiteren Risikoabschätzung vor Durchführung einer Prostatabiopsie (33). Die deutschen S3-Leitlinien nehmen hierzu, wie auch zum PHI, keine Stellung.

2.5 Aktuelle Leitlinienempfehlungen zu Indikation und Durchführung einer Prostatabiopsie

2.5.1 Deutsche Leitlinien zum Prostatakarzinom

Die Leitlinie aus Deutschland der Qualität S3 aus dem Jahr 2016 (Version 4.0) empfiehlt die Durchführung einer Prostatabiopsie wenn mindestens eines der folgenden Kriterien vorliegt (32):

- *„kontrollierter PSA-Wert von ≥ 4 ng/ml bei der erstmaligen Früherkennungskonsultation unter Berücksichtigung von Einflussfaktoren;*
- *karzinomverdächtiges Ergebnis bei der digital-rektalen Untersuchung;*
- *auffälliger PSA-Anstieg (ohne Wechsel des Bestimmungsverfahrens)*

Bei jüngeren Patienten kann individuell auch bei niedrigeren PSA-Werten eine Biopsie-Indikation gestellt werden.“

[Level of Evidence: 2+; Empfehlungsgrad: A]

Ferner sind unter anderem folgende weitere Empfehlungen angeführt:

„Die Stanzbiopsie soll unter transrektal-sonografischer Kontrolle erfolgen.“

[Level of Evidence: 2+; Empfehlungsgrad: A]

„Palpatorisch auffällige Areale können zusätzlich palpatorisch gezielt biopsiert werden.“

[Level of Evidence: 4; Empfehlungsgrad: 0]

„Bei der Stanzbiopsie sollen in der Regel zehn bis zwölf Gewebezylinder entnommen werden.“

[Level of Evidence: 1++; Empfehlungsgrad: A]

„Die Stanzbiopsie soll unter Antibiotikaschutz erfolgen.“

[Level of Evidence: 1+; Empfehlungsgrad: A]

„Bei folgenden Befundkonstellationen soll eine erneute Biopsie innerhalb von sechs Monaten empfohlen werden:

- *ausgedehnte High-Grade-PIN (Nachweis in mindestens 4 Gewebeproben);*
- *Atypical Small Acinar Proliferation (ASAP);*
- *suspekter PSA-Wert bzw. PSA-Verlauf.“*

[Level of Evidence: 2+; Empfehlungsgrad: A]

„Die MRT kann als ergänzende bildgebende Diagnostik nach negativer Biopsie eingesetzt werden, wenn sie den geltenden Qualitätsstandards genügt.“

[Level of Evidence: 1+ bis 3; Empfehlungsgrad: 0]

„Vor jeder weiteren Biopsie soll zwischen Arzt und Patient eine erneute Abstimmung über deren potenziellen Nutzen, Risiken und Konsequenzen vorgenommen werden“.

[Expertenkonsens]

2.5.2 Europäische Leitlinien zum Prostatakarzinom

Die Leitlinien der „European Association of Urology“ aus dem Jahre 2017 geben folgende Empfehlungen zum Thema Prostatabiopsie (33) [Übersetzung durch den Autor, gekürzte Darstellung]:

„Stützen Sie die Entscheidung ob eine Biopsie erfolgen sollte, bei symptomatischen Männern auf den PSA-Wert und das Ergebnis der digital-rektalen Untersuchung.“

[Level of Evidence: 2b; Empfehlungsgrad: A]

„Benutzen Sie zusätzliche diagnostische Optionen bei asymptomatischen Männern mit unauffälliger digital-rektaler Untersuchung und einem PSA-Wert von 2,0 - 10 ng/ml (Risikorechner, zusätzlicher serum- oder urinbasierten Test (z.B. PHI, 4Kscore oder PCA3) oder Bildgebung“

[Level of Evidence: 3; Empfehlungsgrad: C]

„Führen Sie zur initialen Diagnosestellung eine systematische transrektale oder transperineale ultraschallgesteuerte 10-12-fach Biopsie der peripheren Zone durch.“

[Level of Evidence: 2a; Empfehlungsgrad: B]

„Führen Sie eine transrektale Prostatabiopsie unter antibiotischem Schutz durch.“

[Level of Evidence: 1b; Empfehlungsgrad: A]

„Führen Sie eine Wiederholungsbiopsie bei bestehenden auffälligen Befunden (wie einer auffälligen DRU, einem erhöhten PSA-Wert oder histopathologischen Auffälligkeiten, die im Rahmen der Erstbiopsie ein Prostatakarzinom wahrscheinlich erscheinen lassen) durch.“

[Level of Evidence: 2a; Empfehlungsgrad: B]

„Führen Sie bei weiterhin bestehendem klinischem Verdacht nach negativen Biopsien eine mpMRT durch.“

[Level of Evidence: 1a; Empfehlungsgrad: A]

Schließen Sie bei der Wiederholungsbiopsie systematische und gezielte Biopsien von sämtlichen verdächtigen Arealen mit ein.

[Level of Evidence: 2a; Empfehlungsgrad: B]

2.5.3 Amerikanische Leitlinien zum Prostatakarzinom

NCCN-Guidelines

Die Leitlinien des „National Comprehensive Cancer Network“ aus dem Jahre 2017 geben folgende Empfehlungen zu Indikation und Durchführung einer Prostatabiopsie (148). Alle Aussagen haben, falls nicht anders benannt, den Empfehlungsgrad 2A [Übersetzung durch den Autor, gekürzte Darstellung]:

Zuerst sollte eine „*baseline evaluation*“ mit Anamnese, Familienanamnese und Erfragen der Medikation erfolgen. Insbesondere soll auch das Auftreten von BRCA1/2-Mutationen in der Familienanamnese sowie die ethnischen Herkunft berücksichtigt werden.

Anschließend sollte ein „*risk assessment*“ erfolgen. Dies beinhaltet eine Aufklärung über Nutzen und Risiken der folgenden Untersuchungen und einen „*baseline*“-PSA-Wert. Eine DRU sollte in Erwägung gezogen werden, insbesondere bei erhöhten PSA-Werten. Die alleinige DRU ohne PSA-Test wird zum Screening nicht empfohlen.

Bei einem PSA-Wert $> 3,0$ ng/ml sollte die Kontrolle des PSA-Wertes erfolgen, ferner ist dann eine DRU definitiv angeraten, zudem sollten andere Gründe für eine PSA-Erhöhung ausgeschlossen werden („*workup for benign disease*“). Bei Männern > 75 Jahren sollten die genannten Maßnahmen erst bei einem PSA-Wert von ≥ 4 ng/ml erfolgen. Ferner sollte eine Bestimmung des PSA-Wertes für Männer, die älter als 75 Jahre sind, nur in sehr ausgewählten Fällen in Betracht gezogen werden. [Empfehlungsgrad 2B]

Eine Indikation zur Prostatabiopsie sehen die Autoren als individuelle Entscheidung: „*Clinical judgement should be used.*“

Ein auffälliger Befund der DRU sollte nur als Indikation zur Biopsie herangezogen werden, wenn dieser als „*very suspicious*“ beurteilt wird.

Die Autoren empfehlen, vor einer Biopsie den zusätzliche Einsatz weiterer Biomarker wie den PSA-Q, den PHI, den 4KScore oder den PCA3-Test in Erwägung zu ziehen. Der PCA3-Test wird erst nach negativer Biopsie empfohlen, die anderen genannten Tests ggf. auch schon vor einer ersten Biopsie.

Des Weiteren sollte eine mpMRT mit ggf. anschließender gezielter Fusionsbiopsie auch schon vor einer ersten Biopsie in Betracht gezogen werden, da dadurch möglicherweise die Rate an klinisch signifikanten Tumoren erhöht, und die Rate an nicht-signifikanten Tumoren verringert werden kann. Eine generelle Empfehlung zur mpMRT vor einer initialen Biopsie wurde von den Autoren allerdings nicht abgegeben.

Alternativ zur unmittelbaren bzw. zeitnahen Biopsie könnte nach Ansicht der Autoren eine erneuten Kontrolle von PSA-Wert und DRU nach 6-12 Monaten vorgenommen werden.

Die Autoren empfehlen eine 12-fach Biopsie oder ein vergleichbares Schema zur initialen Biopsie. Eine Sättigungsbiopsie wird zur initialen Biopsie nicht empfohlen. Die Autoren sind aber der Auffassung, dass im Rahmen einer Folgebiopsie sowohl läsionsgezielte Biopsien als auch Sättigungsbiopsien hilfreich sein können.

Strategien um die Infektionsraten zu reduzieren sind nach Ansicht der Autoren zum einen stringenter Kriterien für die Indikation zur Biopsie und zum anderen die Anpassung der präoperativen Antibiose an zuvor entnommene Kulturen von Rektalabstrichen.

Im Falle einer multifokalen high-grade PIN oder einer karzinomverdächtigen Atypie raten die Autoren dazu sowohl zusätzliche Serum- und Urintests, als auch eine mpMRT in Betracht zu ziehen. Zudem sollte eine Wiederholungsbiopsie mit vermehrter Probenentnahme der betroffenen Region in Betracht gezogen werden.

AUA-Guidelines

Die aktuell gültigen Leitlinien der „American Urological Association“ aus dem Jahre 2013 geben folgende Empfehlungen zum Thema Früherkennung des Prostatakarzinoms und PSA-Screening (149) [Übersetzung durch den Autor, gekürzte Darstellung]:

Die Autoren sprechen sich gegen ein PSA-Screening bei Männern unter 40 Jahren aus und empfehlen auch kein routinemäßiges PSA-Screening bei Männern zwischen 40 und 54 Jahren. [Evidence Strength Grade C]

Für Männer zwischen 55 – 69 Jahren sollten nach Ansicht der Autoren vor einem PSA-Screening der Nutzen [...] und die Risiken gegeneinander abgewogen werden und eine gemeinsame Entscheidungsbildung stattfinden. [Evidence Strength Grade B]

Die Autoren empfehlen kein routinemäßiges PSA-Screening für Männer ab dem 70. Lebensjahr oder für Männer mit einer Lebenserwartung von weniger als 10 – 15 Jahren. [Evidence Strength Grade C]

Sollte in dieser Altersgruppe, der Männer ab dem 70. Lebensjahr, eine PSA-Bestimmung erfolgt sein, so profitieren nach Ansicht der Autoren der Leitlinie unter dieser Gruppe insbesondere jene mit einem PSA-Wert > 10 ng/ml von einer Behandlung. Die Autoren raten deshalb in diesem Fall eine Biopsie erst ab einem Schwellenwert von > 10 ng/ml durchzuführen. Ferner sollte bei einem PSA-Wert von < 3 ng/ml das PSA-Screening in dieser Altersgruppe beendet werden, da diese Männer nach Ansicht der Autoren eine signifikant geringere Wahrscheinlichkeit für ein lebensbedrohliches Prostatakarzinom in den verbleibenden Lebensjahren haben.

Nach Ansicht der Autoren gibt es zudem keinen Beleg eines zusätzlichen Nutzens für den Einsatz von DRU, PSA-Derivaten (PSA-Dichte, PSA-Kinetik, altersadaptierte Normwerte) PSA-Subtypen (proPSA, fPSA, komplexiertes PSA), neuer

Urinmarker (PCA3) oder Bildgebung als primäre Screeningtests. Nach der Bestimmung des PSA-Wertes können lt. der Autoren die o.g. zusätzlichen Untersuchungen evtl. hilfreich sein um die Notwendigkeit für eine primäre Biopsie oder Re-Biopsie zu bestimmen.

2.6 Klinische Problematik

Das Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) im Robert Koch Institut berichtet über das Prostatakarzinom: *„Die altersstandardisierte Erkrankungsrate ist nach einem Anstieg über fast zwei Jahrzehnte seit 2003 weitgehend konstant [...]“* (1). Der stärkste Anstieg der Neuerkrankungen zeigte sich seit Anfang der 1980er Jahre: Die altersstandardisierte Inzidenz lag zu dieser Zeit bei knapp 50 Fällen pro 100.000 Einwohnern und Jahr und hat seither um etwa 150% zugenommen (150). Erst seit dem Jahr 2003 zeigt sich hier ein Plateau mit etwa 110 Fällen pro 100.000 Einwohnern und Jahr (151).

Dieser Effekt ist nach der Meinung der Autoren des ZfKD wahrscheinlich auf die *„[...] zunächst stetig steigende, zuletzt aber wahrscheinlich stagnierende Nutzung des PSA-Tests [...] zurückzuführen [...]“* (152).

In absoluten Zahlen bedeutet das, dass zu Beginn der 1980er Jahre geschätzt 17.000 Fälle pro Jahr diagnostiziert wurden, 1990 etwa 29.000 Fälle, im Jahr 2004 58.500 Fälle und im Jahr 2011 schließlich 66.660 Fälle (1,150). Nach einem Rückgang im Jahr 2012 auf 63.710 Fälle, liegt die Prognose des ZfKD für das Jahr 2016 bei 66.900 Neuerkrankungen pro Jahr in Deutschland (1).

Die altersstandardisierte Sterberate am Prostatakarzinom ist im Gegensatz dazu allerdings seit Mitte der 1990er Jahre von knapp 30 Todesfällen je 100.000 Einwohner und Jahr auf etwa 20 Todesfälle im Jahr 2012 zurück gegangen (1,150).

Die Zunahme der Detektion seit den 1980er Jahren ist höchstwahrscheinlich, wie bereits erwähnt, zu einem nicht unerheblichen Teil auf die zunehmende Verbreitung des PSA-Wertes in dieser Zeit zurückzuführen. Der Effekt bzw. der Nutzen des PSA-Wertes zur Früherkennung wurde und wird allerdings kontrovers diskutiert.

Die umfassendste Untersuchung zum Thema PSA-Screening stellt die große europäische Screening-Studie („*ERSPC-Trial*“) (43) dar: Mit insgesamt 182.160 gescreenten Männern konnte für die Kernaltersgruppe von 55-69 Lebensjahren nach 9 Jahren eine Reduktion der karzinomspezifischen Mortalität um 15% nachgewiesen werden. Mit zunehmender Nachbeobachtungszeit stieg der Wert nach 13 Jahren auf 21% an. Ferner konnte die „Number needed to invite“, also die Anzahl der zu screenenden Männer um einen karzinomspezifischen Todesfall zu verhindern, von 1410 Fällen nach 9 Jahren auf 781 Fälle nach 13 Jahren Nachbeobachtungszeit gesenkt werden. Die selbe Tendenz zeigt sich bei der Betrachtung der Anzahl der zu erkennenden Karzinome um einen Todesfall zu verhindern. Hier zeigte sich ein Rückgang von 48 Fällen nach 9 Jahren auf 27 Fälle nach 13 Jahren. Ein Effekt auf das Gesamtüberleben konnte allerdings bisher nicht nachgewiesen werden. Die angeführte Studie legt also einen positiven Einfluss des PSA-Wertes sowohl auf die Detektionsrate, als auch auf das karzinomspezifische Überleben nahe. Ein frühzeitige Diagnose scheint also auch mit einer besseren Prognose einher zu gehen.

Bei einem organspezifischen Marker wie dem PSA-Wert gibt es aber Schwierigkeiten bei der Differenzierung zwischen malignen und benignen Erkrankungen der Prostata. Aufgrund der Normalverteilung des Wertes in der männlichen Bevölkerung verändert sich die Detektionsrate eines Karzinoms mittels PSA-Wert je nach gewähltem Schwellenwert. Eine Untersuchung von de la Taille et. al (153) ergab eine AUC bei Verwendung des Gesamt-PSA-Wertes von 0,577. Die Sensitivität lag in der genannten Untersuchung bei einem Schwellenwert von 4 ng/ml bei 91%, die Spezifität allerdings nur bei 16%.

Die Empfehlungen der in Deutschland gültigen S3-Leitlinie zur Indikation und Durchführung einer Prostatabiopsie wurden unter 2.5.1 ausführlich erörtert. Nach wie vor gilt, dass bei einem PSA-Wert von ≥ 4 ng/ml eine Prostatabiopsie empfohlen wird.

Die Detektionsrate für die systematisierte Prostatabiopsie wurde in vielen Studien untersucht und die Ergebnisse weisen eine weite Bandbreite auf. Ein Review-

Artikel von Shariat SF et. al (35) zeigte bei einer Erstbiopsie für die Sextantenbiopsie (6-fach-Biopsie) eine Detektionsrate von etwa 20 - 35% , für die 12-fach-Biopsie Werte von etwa 40%.

Aus den oben genannten Zahlen mit derzeit etwa 65.000 geschätzten Neuerkrankungen pro Jahr kann man daher ableiten, dass in Deutschland wahrscheinlich viele zehntausende Biopsien durchgeführt werden, ohne dass ein Karzinom nachgewiesen werden kann. Dies führt häufig zu Re-Biopsien, da falsch-negative Biopsien ein bekanntes Problem darstellen. Eine Untersuchung von Rabbani et. al (154) zeigte beispielsweise, dass mit einer Sextantenbiopsie in 23% der Fälle ein bereits bekanntes Prostatakarzinom im Falle einer Re-Biopsie nicht nachgewiesen werden konnte. Eine weitere Untersuchung von Svetec et. al (155) zeigte eine falsch-negativ Rate von 45,6% für die in dieser Untersuchung durchgeführte ex-vivo-Biopsie unmittelbar nach Entnahme der Prostata im Rahmen einer radikalen Prostatektomie. Des Weiteren führen diese vielen ergebnislosen Biopsien zu unnötiger Morbidität und damit letztlich auch zu unnötigen Kosten.

Eine Arbeit von Harvey et al. (52) aus dem Jahr 2012 gibt die Häufigkeit typischer Komplikationen nach einer transrektalen Prostatabiopsie wie folgt an:

Hämatospermie	37,4%
Hämaturie (>als 1 Tag)	14,5%
Fieber	0,8%
Urosepsis	0,3%
Rektale Blutungen (< 2 Tagen)	2,2%
Rektale Blutungen > 2 Tage, chirurgische Intervention erforderlich	2,2%
Harnverhalt	0,2%
Prostatitis	1,0%
Epididymitis	0,7%
Andere Komplikationen, die eine Hospitalisierung erfordern	0,3%

In einer Untersuchung aus dem Jahr 2014 von Liss et al. (156) berichten die Autoren über die Infektionsraten von 2.673 Männern nach einer transrektalen Prostatabiopsie. Die Gesamtinfektionsrate lag bei 2,6%, die Hospitalisationsrate bei insgesamt 1,6%. Es fand sich bei 20,5% der Patienten eine Besiedelung der Darmflora mit fluoroquinolon-resistenten Darmkeimen. Im Vergleich der beiden Gruppen lag die Rate an Infektionen bei den Patienten mit einer Fluorochinolon-Resistenz und vorheriger ausschließlicher Prophylaxe mit einem Fluorochinolon bei 8,2%, die Hospitalisationsrate lag bei 6,1%. In der Gruppe ohne fluoroquinolon-resistente Darmkeime traten lediglich in 1,8% der Fälle Infektionen auf, die Hospitalisationsrate lag bei 1,1%. Die Autoren raten daher zu einem Rektalabstrich im Vorfeld einer Biopsie um ggf. eine alternative antibiotische Prophylaxe durchzuführen.

Dies zeigt, dass die Rate an Komplikationen insgesamt nicht unerheblich ist und dass im Hinblick auf Infektionen und multiresistente Keime ohne entsprechende Vorkehrungen schwerere Komplikationen in relevanter Häufigkeit auftreten können. In Anbetracht der Menge an durchgeführten Biopsien wäre also auch im Hinblick auf die Morbidität eine Verbesserung der diagnostischen Qualität wünschenswert.

Diesem Ziel, also der Verbesserung der Detektionsrate, der Vermeidung unnötiger Biopsien und der möglichst frühzeitigen Detektion signifikanter Karzinome, könnte man mit dem Einsatz neuer bildgebender Verfahren möglicherweise näher kommen. Mit dieser Zielsetzung wurde deshalb 2011 an der Urologischen Klinik München-Planegg die SWE eingeführt.

Die Zuführung der Patienten an das Haus erfolgt in der Regel über einen externen Facharzt für Urologie, welcher die initiale Indikation für die Prostatabiopsie stellt. Unter solchen Bedingungen werden im Vorfeld viele Befunde erhoben um den Verdacht auf ein Prostatakarzinom zu erhärten oder entkräften. Dazu zählen zum einen die Tastuntersuchung der Prostata, der PSA-Wert, Derivate davon wie der fPSA/PSA-Quotient, aber auch Tests wie der PCA3-Score.

Der Nutzen der SWE im Umfeld eines solchen urologischen Zuweiserzentrums und die Kombination mit einem erweiterten Panel an Basisuntersuchungen wurde bisher nicht untersucht. Mit dem Ziel den Nutzen der SWE unter diesen Bedingungen zu evaluieren, wurde diese Studie initiiert.

3 Material und Methoden

3.1 Studiensynopsis

3.1.1 Patientenkollektiv und Studiendesign

Es handelt sich um eine monozentrische Studie, die Daten wurden retrospektiv erhoben. Das Patientenkollektiv umfasste Patienten, welche im Zeitraum von Dezember 2011 bis November 2015 in der Urologischen Klinik München-Planegg eine diagnostische SWE sowie eine anschließende Prostatabiopsie mit zusätzlicher SWE-gestützter Probenentnahme erhielten.

3.1.2 Klinische Fragestellung

In der Studie wurde untersucht, ob mit Hilfe der SWE-gesteuerten Biopsie, welche zusätzlich zur systematischen Prostatabiopsie erfolgte, die Detektionsrate zum Nachweis eines Prostatakarzinoms erhöht werden konnte.

Dabei wurde einerseits der Frage nachgegangen, ob mit Hilfe der zusätzlichen SWE-gesteuerten Biopsie bei mehr Patienten Prostatakarzinome entdeckt werden konnten als bei alleiniger Durchführung einer systematischen Standardbiopsie. Zum anderen wurde untersucht, ob die Detektionsrate je entnommenem Biopsiezylinder im Vergleich zur systematischen Standardbiopsie höher war.

Es wurde weiterhin der Zusammenhang von Karzinomnachweis mit dem jeweiligen diagnostischen Verfahren, d.h. SWE-gesteuerte bzw. systematische Biopsie, und begleitenden Faktoren untersucht.

3.1.3 Ein- und Ausschlusskriterien

Eingeschlossen wurden alle Patienten bei denen aufgrund des klinischen Verdachts auf Vorliegen eines Prostatakarzinoms eine Prostatabiopsie indiziert war und die der zusätzlichen SWE-gestützten Prostatabiopsie zustimmten.

Der klinische Verdacht begründete sich auf der Einschätzung des primär konsultierten Arztes, der anschließend die Überweisung an das Zuweiserzentrum zur Biopsieentnahme veranlasste.

Ein Verdacht bestand, wenn bei den Basisuntersuchungen Abweichungen von den Normwerten auftraten. Die einzelnen Parameter sowie die entsprechenden Normabweichungen sind unter 3.2 definiert.

Ausgeschlossen wurden alle Patienten, bei denen in der Vergangenheit bereits ein Prostatakarzinom nachgewiesen wurde und bei denen die SWE-gestützte Biopsie aus anderen Gründen als zur Primärdiagnostik erfolgte.

3.1.4 Primäre und sekundäre Endpunkte

Primärer Endpunkt war der Unterschied der patientenbezogenen Detektionsrate eines Prostatakarzinoms durch den Einsatz der SWE-gesteuerten Biopsie zusätzlich zur systematischen Biopsie, im Vergleich zur alleinigen systematischen Biopsie.

Sekundäre Endpunkte waren der Unterschied der Detektionsrate eines Prostatakarzinoms je Biopsiezylinder durch den Einsatz der SWE-gesteuerten Biopsie zusätzlich zur systematischen Biopsie, im Vergleich zur alleinigen systematischen Biopsie. Des Weiteren wurde der Zusammenhang von Karzinomnachweis und begleitenden Faktoren in Abhängigkeit des Ergebnisses der SWE untersucht. Zu diesen Faktoren zählen Alter, Tastbefund, PSA-Wert, PSA-Quotient, PSA-Dichte, PCA3-Score, vorangegangene Biopsie, Prostatavolumen und Body-Mass-Index. Die statistische Analyse ist unter 3.7 detailliert dargestellt.

3.1.5 Rekrutierung der Patienten und Ablauf der Biopsie

Die Zuweisung zur Prostatabiopsie wurde durch den primär konsultierten Arzt vorgenommen. Die primäre Konsultation erfolgte entweder extern bei einem Facharzt für Urologie oder dem betreuenden Hausarzt oder im Rahmen der ambulanten Sprechstunde des Zuweiserzentrums durch einen Facharzt für Urologie.

Nach erfolgter Zuweisung wurde der Patient über die Möglichkeit der SWE informiert und über die entsprechenden Nutzen und Risiken der Maßnahme aufgeklärt. Nach erfolgter Aufklärung über den Eingriff wurde der Patient zusätzlich über die Erfassung seiner Daten in einer SQL-Datenbank und über die Möglichkeit der späteren Auswertung und anonymisierten Publikation aufgeklärt.

Im Rahmen der Biopsie erfolgte zunächst eine diagnostische SWE der Prostata. Bei auffälligem Befund in der SWE erfolgte nun zusätzlich eine SWE-gestützte, gezielte Biopsie der suspekten Areale. Im Anschluss wurde eine systematische transrektale Prostatabiopsie vorgenommen. Bei unauffälligem Befund der SWE wurde eine ausschließliche systematische Prostatabiopsie durchgeführt.

3.1.6 Datenschutz und ethisch-rechtliche Aspekte

Alle analysierten Daten wurden im Rahmen der medizinischen Behandlung erhoben. Für die Studie erfolgten keinerlei zusätzliche, die Patienten betreffende Maßnahmen. Die Daten wurden für die Analyse zunächst mit einer Studienidentifikationsnummer pseudonymisiert und in eine Datenbank eingegeben. Die Pseudonymisierung war erforderlich, um Doppelteingaben zu vermeiden. Nach Abschluss und Beendigung der Dateneingabe wurde die Studiendatenbank anonymisiert und die Daten in irreversibel anonymisierter Form gespeichert und ausgewertet. Die Daten wurden nur für die vorliegende Studie verwendet. Die Auswertung erfolgte ausschließlich auf Gruppenebene, Ergebnisse wurden als aggregierte Daten präsentiert. Die Vertraulichkeit der persönlichen Daten bleibt im Rahmen der Veröffentlichung gewährleistet, Rückschlüsse auf einzelne Personen sind aus den Daten nicht möglich. Die Patienten hatten schriftlich in die Erfassung und Speicherung der Daten in der hausinternen Datenbank, u.a. zum Zweck der späteren Auswertung, und in die Datennutzung in anonymisierter Form für Forschungszwecke im Sinn von Art. 23 Abs. 3 BayDSG, §§ 28, 40 BDSG eingewilligt. Die Patienten wurden darüber aufgeklärt, dass die Einwilligungserklärung jederzeit widerrufen werden kann; die Einwilligung zur Datennutzung war freiwillig.

Bei dieser Studie wurden die Vorgaben für die ärztliche Schweigepflicht und des Datenschutzes eingehalten. In der Gesamtbetrachtung lag kein relevantes ethisches-rechtliches Risiko für die Durchführung der Studie vor.

3.1.7 Ethikvotum

Vor Beginn der Studie wurde ein Ethikantrag bei der Ethikkommission der medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München gestellt. Die Studie wurde mit dem Votum vom 01.08.2017 (Projekt-Nr. 17-442) befürwortet.

3.2 Basisuntersuchungen

3.2.1 Tastbefund der Prostata

Die Klassifikation der DRU erfolgte innerhalb der Studie nach den Kategorien:

- nicht suspekt
- fraglich suspekt
- suspekt

Es wurde der Befund des primär konsultierten / einweisenden Arztes dokumentiert. Falls dieser Befund nicht verfügbar war, wurde der intraoperative Befund dokumentiert. Ein „nicht suspekter“ Befund wurde als Normwert betrachtet, ein „suspekter“ oder „fraglich suspekter“ Befund wurde als abweichend von der Norm gewertet.

3.2.2 PSA-Wert und Derivate

Gesamt-PSA-Wert

Der Gesamt-PSA-Wert wurde in der Einheit ng/ml bestimmt. Als Abweichung von der Norm wurde ein Wert von $> 4,0$ ng/ml gewertet. Unterschiede zwischen verschiedenen Testsystemen konnten aufgrund des Studienaufbaus mit verschiedenen Zuweisern nicht berücksichtigt werden. Es wurden nur Werte berücksichtigt,

die zeitlich vor der Biopsie lagen. Bei mehreren Werten wurde der Wert mit dem kürzesten Abstand zur Biopsie dokumentiert.

fPSA/PSA-Quotient

Der PSA-Q wurde aus dem Wert des freien PSA durch das Gesamt-PSA (fPSA/PSA) berechnet. Werte von $\leq 25\%$ wurden als außerhalb der Norm betrachtet.

Es wurden nur Werte für das fPSA berücksichtigt, die zeitlich vor der Biopsie lagen. Bei mehreren Werten wurde der Wert mit dem kürzesten Abstand zur Biopsie dokumentiert. Ferner wurden nur fPSA-Werte berücksichtigt, die gleichzeitig mit dem Wert für das Gesamt-PSA bestimmt wurden.

PSA-Dichte

Die PSA-Dichte wurde als der Quotient aus PSA-Wert (in ng/ml) geteilt durch das sonographisch ermittelte Prostatavolumen in cm^3 berechnet. Werte von $\geq 0,15 \text{ ng/ml} \times \text{cm}^3$ wurden als auffällig gewertet.

Zur Berechnung wurden die jeweils erhobenen Werten des transrektal gemessenen Prostatavolumens und des Gesamt-PSA-Wertes verwendet.

3.2.3 PCA3-Score

Der PCA3-Score wurde als dimensionsloser Punktwert angegeben. Als unauffällig wurden Werte ≤ 35 gewertet, als auffällig wurden Werte > 35 betrachtet.

Es wurden nur Werte berücksichtigt, die zeitlich vor der Biopsie lagen. Bei mehreren Werten wurde der Wert mit dem kürzesten Abstand zur Biopsie dokumentiert.

3.3 Bildgebende Verfahren

3.3.1 Präoperativ durchgeführte bildgebende Verfahren

Im Rahmen der primären Diagnostik wurde vom einweisenden Arzt als Basisuntersuchung ein transrektaler Ultraschall (TRUS) durchgeführt. Auffällige Herde wurden ggf. ergänzend erwähnt. Bei einigen Patienten lag eine im Vorfeld durchgeführte Histoscanning-Untersuchung der Prostata und/oder einer MRT-Untersuchung der Prostata vor.

Das Ergebnis der jeweiligen präoperativen Bildgebung war dem Operateur bekannt und wurde ggf. entsprechend im Rahmen zusätzlicher gezielter Biopsien berücksichtigt. Die Art und Weise der Dokumentation ist nachfolgend unter 3.6 beschrieben, die Häufigkeit der zusätzlichen Bildgebung wurde im Ergebnisteil deskriptiv dargestellt.

3.3.2 Intraoperative Bildgebung

Verwendetes Sonographie / SWE-Gerät

Für die Standard-Sonographie sowie für die SWE wurde ein *Aixplorer®* der Firma *SuperSonic Imagine (Aix-en-Provence, Frankreich)* in der Produktversion 4.3.2 und der Software-Version 4.3.19566 verwendet. Als transrektale Ultraschall- und SWE-Sonde wurde das Modell *SE12-3* benutzt. Dieses Modell hat eine Frequenz-Bandbreite von 3-12 Mhz, eine konvex gekrümmte Auflagefläche von 24,2 mm und ein Sichtfeld von 138 Grad. Eine Punktionshilfe zur Durchführung der Biopsie in „Endfire“-Technik wurde eingesetzt.

Zur Durchführung von TRUS und SWE wurde das Preset „*SE12-3/Urogenital/Prostata*“ verwendet. Die Eindringtiefe wurde dabei an die Größe der Prostata angepasst, in der Regel wurden dabei 5 cm als maximale Eindringtiefe gewählt. Der mechanische Index (MI) lag in diesem Preset bei 1,6, der thermische Index (TI) bei 0,4. Die akustische Arbeitsfrequenz liegt laut Herstellerangaben im B-Modus bei einem max. MI von 1,79 bei 4,69 MHz und einem max. TI für Weichgewebe von 0,08 bei 6,44 Mhz. Im SWE-Modus liegt die akustische Ar-

beitsfrequenz bei einem max. MI von 1,80 bei 4,1 MHz, bei einem max. TI für Weichgewebe von 0,45 bei ebenfalls 4,1 MHz.

Die Gewebsteifigkeit im Rahmen der SWE wurde mittels farblich kodierter Überlagerung des B-Bildes dargestellt. Die Farbskala stellte dabei ein Kontinuum von Blau nach Rot dar und wurde derart justiert, dass Areale mit einer Steifigkeit von > 90 kPa rot dargestellt wurden. Blaue Areale repräsentierten eine geringe, gelbe Areale eine mittlere und rote Areale eine hohe Gewebsteifigkeit.

Ablauf von TRUS und SWE

Zunächst erfolgte ein konventioneller diagnostischer transrektaler Ultraschall. Hierbei wurde die Größe der Prostata gemessen und dokumentiert. Sonographisch auffällige Areale wurden, falls nach Maßgabe des Operators vorhanden, ebenfalls identifiziert und dokumentiert.

Anschließend erfolgte die systematische SWE von der Basis bis zum Apex der Prostata in axialer Schichtführung. Dabei wurde sorgsam darauf geachtet wenig Druck auf die Prostata auszuüben und die jeweilige untersuchte Ebene ausreichend lange zu untersuchen, bis auffällige Areale klar zu identifizieren waren. Als auffällig wurde ein eindeutig erkennbares und reproduzierbares Areal vermehrter Gewebsteifigkeit im Vergleich zum umliegenden Gewebe gewertet. Ein absoluter Grenzwert ab wann ein Areal als suspekt zu werten war wurde dabei nicht festgelegt, vielmehr wurde nach Einschätzung des Operators der Unterschied zum umliegenden Gewebe als maßgebliches Kriterium genommen.

Festgestellte Auffälligkeiten im TRUS und der SWE wurden vom Operator dokumentiert, die Art und Weise der Dokumentation ist nachfolgend unter 3.6 erläutert.

3.4 Prostatabiopsie

3.4.1 Präoperative Vorbereitung

Es wurde bei jedem Patienten eine präoperative Vorbereitung nach der gängigen klinischen Praxis inkl. urologischer und allgemeiner Anamnese durchgeführt.

Die Vorbereitung umfasste u.a. die Aufklärung über die typischen Risiken des Eingriffs wie Hämatospermie, Hämaturie, Fieber, Urosepsis, rektale Blutungen, Harnverhalt, Prostatitis, Epididymitis und andere Komplikationen, die eine Hospitalisierung erforderlich machen. Zudem erfolgte in diesem Rahmen eine Aufklärung über die Datenerfassung und über die Möglichkeit der späteren Auswertung und anonymisierten Publikation.

Im Rahmen der OP-Vorbereitung wurden zudem allgemeine Laborparameter wie Blutbild und Gerinnungswerte sowie ein Urinbefund inkl. mikrobiologischer Untersuchung erhoben. Zur Reduktion des Risikos einer interventionsbedingten postoperativen Infektion wurde den Patienten, entsprechend der allgemeinen klinischen Praxis, die Einnahme eines Antibiotikums ab dem Vorabend der Biopsie und für mindestens 3 weitere Tage nach der Biopsie verordnet. Das Antibiotikum der 1. Wahl war Ciprofloxacin 500 mg morgens und abends, bei anamnestisch bekannten Unverträglichkeiten wurde die Kombination Amoxicillin/Clavulansäure 875mg/125mg morgens und abends angewendet.

3.4.2 Durchführung der Biopsie

Der Patient erhielt zunächst eine Analgosedierung nach allgemeinem klinischen Standard durch eine Facharzt für Anästhesie. Anschließend wurde er in Steinschnittlage gelagert. Dann erfolgte ein diagnostischer TRUS sowie eine diagnostische SWE wie unter 3.3.2. beschrieben.

Nun wurde mit der Biopsie begonnen. Die Probenentnahme erfolgte in „Endfire“-Technik: dabei wurde entlang einer Hilfslinie punktiert, die parallel zur Achse des Schallkopfes läuft. Der Schallkopf wurde dabei so gehalten, dass Schnittbilder in annähernd axialer Ebene erzeugt wurden. Die Hilfslinie wurde für

die Biopsie auf das Zielareal entsprechend ausgerichtet. Es wurden 18G Biopsie-Nadel der Firma Pajunk (Modell „Delta Cut Biopsy“, Gesamtlänge 25 cm) verwendet, die Biopatlänge wurde entsprechend dem hausinternen Standard auf 2 cm eingestellt.

Zunächst wurden aus jedem SWE-auffälligen Areal nach Maßgabe des Operators 1 bis 2 gezielte Bioptate entnommen. Des Weiteren wurden, falls vorhanden, aus auffälligen Arealen des TRUS ebenfalls 1 bis 2 gezielte Proben genommen. Falls Informationen über eine zusätzliche präoperative bildgebende Untersuchung wie Histoscanning oder MRT verfügbar waren, wurden diese ebenfalls berücksichtigt und nach Einschätzung des Operators an korrespondierender Stelle jeweils 1 bis 2 gezielte Biopsien entnommen. Die Proben wurden im Rahmen der Dokumentation auf dem Pathologieschein entsprechend dem Lokalisationsschema (s. *Abbildung 1*) benannt und mit einem Vermerk versehen, welche bildgebend Modalität Auffälligkeiten gezeigt hatte. Mehrfachnennungen waren hierbei möglich.

Anschließend wurde vom selben Operateur eine systematisierte Prostatabiopsie durchgeführt. Dabei wurde der SWE-Modus des Gerätes ausgeschaltet und es wurden aus 10 Regionen der Prostata jeweils 1 - 2 Bioptate entnommen und zur histologischen Aufarbeitung gesandt. Im Rahmen der Dokumentation wurden die Proben mit der jeweiligen Region bezeichnet und somit eindeutig zugeordnet.

Die Einteilung der Prostata in die 10 Regionen erfolgte anhand des folgenden Schemas (s. *Abbildung 1*):

Jeweils rechts und links:

- apikal
- lateral
- zentral
- transitional
- basal

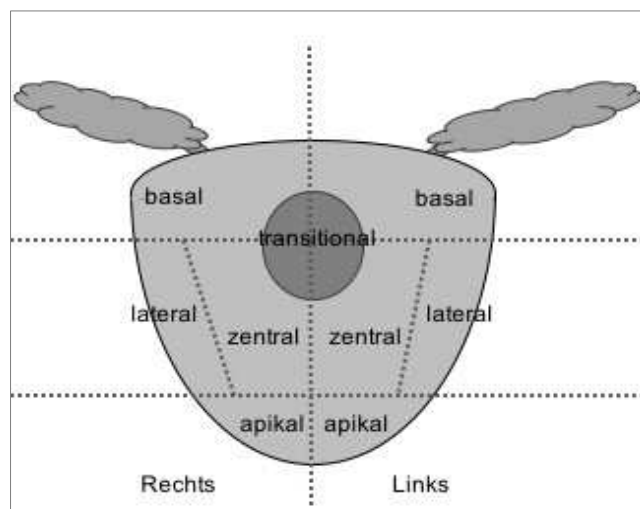


Abbildung 1: Lokalisationsschema

Bei Erstbiopsien oder sehr kleinen Drüsenvolumina wurde nach Maßgabe des Operateurs auf die Entnahme von Biopsien aus der Transitionalzone verzichtet.

Nach dem Eingriff erhielt der Patient einen passageren transurethralen Katheter von in der Regel 16Chr., nach Maßgabe des Operateurs bzw. bei signifikanter Blutung ggf. auch einen dreilumigen Spülkatheter. Anschließend wurde der Patient zur weiteren Überwachung in den Aufwachraum gebracht.

3.4.3 Postoperative Nachsorge

Nach dem Eingriff wurden die Patienten für mehrere Stunden überwacht und dabei die Vitalparameter regelmäßig kontrolliert. Der transurethrale Katheter wurde entsprechend der Blutbeimengungen des Urins im weiteren Verlauf entfernt. Nach erfolgter Miktion wurde der Patient nach Hause entlassen. Zuvor wurde ein Abschlussgespräch mit einem Arzt geführt und der Patient dabei auf die Notwendigkeit der weiteren Einnahme des Antibiotikums hingewiesen und allgemeine Verhaltensregeln erläutert.

Im Falle einer prolongierten Blutung oder anderer postoperativer Probleme wurde der Patient stationär aufgenommen, entsprechend der allgemeinen klinischen Praxis behandelt und nach Abschluss der Behandlung entlassen.

Das histologische Ergebnis wurde nach Erhalt an den einweisenden Arzt geschickt. Die weitere Beratung und Behandlung erfolgte von nun an wieder durch den primär behandelnden Arzt.

3.5 Befundung der Biopsie

Die Gewebeproben wurden extern von einer spezialisierten Fachpraxis für Pathologie befundet. Es handelt sich dabei um die „*Pathologie München-Nord*“ (Ernst-Platz-Str. 2, 80992 München). Zur Qualitätssicherung werden in dieser Einrichtung bioptische Erstsicherungen von Malignomen immer durch 2 Fachärzte für Pathologie vorgenommen, die Praxis ist nach KTQ zertifiziert.

Die pathologische Klassifizierung von Tumoren der Prostata erfolgte nach der damals gültigen WHO-Klassifikation aus dem Jahre 2004 (157).

Bei einem Karzinomnachweis wurde der Gleason-Score festgelegt und der prozentuale Befall des jeweiligen Biopsiezylinders beschrieben.

3.6 Datenerhebung und Dokumentation

3.6.1 Ablauf der retrospektiven Datenerfassung

Wie unter 3.1.5 beschrieben, wurden Patienten bei denen eine SWE durchgeführt wurde, in einer SQL-Datenbank erfasst. Für die Studie wurden diese über eine SQL-Abfrage identifiziert. Anschließend erfolgte die manuelle Auswertung der tagestationären bzw. stationären Krankenakte und die Übertragung der vom zuweisenden Arzt überlassenen und studienrelevanten Befunde in eine Excel-Tabelle.

3.6.2 Basisuntersuchungen

Die erhobenen Basisuntersuchungen wurden patientenbezogen in einer Excel-Tabelle dokumentiert. Folgende Variablen wurden dabei berücksichtigt:

- Tastbefund der Prostata
- Gesamt-PSA-Wert
- fPSA/PSA-Quotient
- PSA-Dichte
- PCA-3-Score

Die jeweiligen Normwerte, Einheiten sowie die Definition der jeweiligen gültigen Werte sind unter 3.2. beschrieben.

3.6.3 Bildgebung

Im Rahmen des präoperativen TRUS wurde das Volumen der Prostata bestimmt und der jeweilige Wert (in Millilitern) in der Excel-Tabelle patientenbezogen do-

kumentiert. Es wurde jeweils der intraoperativ bestimmte Wert herangezogen, falls dieser nicht verfügbar war, wurde der Wert des einweisenden Arztes verwendet. Ferner wurden, falls vorhanden, auffällige Befunde der präoperativen Bildgebung (Standard-TRUS, MRT, Histoscanning) nach Einschätzung des Operateurs im Rahmen der Biopsie berücksichtigt. Die entsprechende Dokumentation ist im nachfolgenden Punkt beschrieben.

3.6.4 Prostatabiopsie

Im Rahmen der Datenerhebung wurden die Biopsieergebnisse entsprechend der Dignität bzw. dem jeweiligem Gleason-Score separat für jede Region je Seite in die Excel-Tabelle eingetragen. Folgende Ergebnisse wurden unterschieden:

Als benignes Resultat wurden folgende Ergebnisse gewertet:

- Prostatagewebe ohne Nachweis von Malignität
- Hochgradige prostatiche intraepitheliale Neoplasie (HGPIN)
- Atypische kleinazinäre Proliferation (ASAP)

Als malignes Resultat wurden invasive Karzinome gewertet. Es wurde der jeweilige Gleason-Score dokumentiert, der sich aus den möglichen Gleason-Pattern wie folgt ergab:

- | | | |
|---|---|----|
| • Gleason-Score (3+3) | = | 6 |
| • Gleason-Score (3+4) | = | 7a |
| • Gleason-Score (4+3) | = | 7b |
| • Gleason-Score (3+5) oder (5+3) oder (4+4) | = | 8 |
| • Gleason-Score (4+5) oder (5+4) | = | 9 |
| • Gleason-Score (5+5) | = | 10 |

Im Rahmen der regionsbezogenen Dokumentation wurde zudem unterschieden, ob der jeweilige Biopsiezylinder im Rahmen einer systematischen Biopsie oder im

Rahmen einer gezielten Biopsie aus einem SWE-auffälligen Areal entnommen wurde.

Signifikante Auffälligkeiten im Standard-TRUS die gezielt biopsiert wurden, wurden ebenfalls regionsbezogen dokumentiert. Ferner wurde dokumentiert, ob bei Entnahme eines Biopsiezylinders Auffälligkeiten im Rahmen einer etwaigen vorangegangenen Bildgebung wie Histoscanning oder MRT berücksichtigt wurden. Dabei waren Mehrfachnennungen bzgl. der auffälligen bildgebenden Modalitäten eines einzelnen Biopsiezylinders möglich.

3.6.5 Umfeldvariablen

Als Umfeldvariablen der Patienten wurden der einweisender Arzt sowie der die Biopsie durchführende Operateur dokumentiert. Die Dokumentation erfolgte dabei anonymisiert.

3.6.6 Patientenspezifische Merkmale

Folgende patientenspezifische Merkmale wurden erhoben und in der Excel-Tabelle dokumentiert:

Alter bei Biopsie

Das Alter am Tag der Biopsie wurde in der Einheit Jahre angegeben und auf die 2. Nachkommastelle berechnet. Die Berechnung erfolgte aus dem 12. Teil der Anzahl der vergangenen Monate zwischen Geburtsdatum und Biopsiedatum.

Größe, Gewicht und Body-Mass-Index

Die Größe der Patienten wurde in der Einheit Zentimeter dokumentiert. Das Gewicht wurde in der Einheit Kilogramm dokumentiert.

Daraus wurde der Body-Mass-Index (BMI) wie folgt berechnet (158) und dokumen-

tiert:
$$\text{BMI} = \frac{\text{Gewicht}}{\text{Grösse}^2} \left[\frac{\text{kg}}{\text{m}^2} \right]$$

ASA-Klassifikation

Die Patienten wurden im Rahmen der OP-Vorbereitung entsprechend ihrer individuellen medizinischen Vorgeschichte nach der ASA-Klassifikation in die jeweilige Klasse eingruppiert. Es wurde die zu dieser Zeit gültige Modifikation nach der deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie aus dem Jahr 2010 verwendet, die folgende Klassen unterscheidet (159):

- I. Normaler, gesunder Patient
- II. Patient mit leichter Allgemeinerkrankung
- III. Patient mit schwerer Allgemeinerkrankung
- IV. Patient mit schwerer Allgemeinerkrankung, die eine ständige Lebensbedrohung darstellt
- V. Moribunder Patient, von dem nicht erwartet wird, dass er ohne Operation überlebt
- VI. Hirntoter Organspender

Status vorangegangene Biopsie

Die Anzahl bereits erfolgter Prostatabiopsien sowie ein ggf. erfolgter Nachweis eines Prostatakarzinoms wurden ebenfalls dokumentiert. Analog der unter 3.1.3 definierten Ein- und Ausschlusskriterien wurden Patienten mit bereits nachgewiesenem Prostatakarzinom in der Vorgeschichte von der Studie ausgeschlossen.

Vorbehandlung mit einem 5 α -Reduktase-Inhibitor (5-ARI)

Ferner wurde die Einnahme eines 5-ARI in der Vorgeschichte dokumentiert. Relevant war dabei die Patientenanamnese: Wenn die letzte Einnahme zum Zeitpunkt der PSA-Bestimmung länger als 6 Monate zurücklag, wurde diese als negativ gewertet, ansonsten als positiv.

Die Einnahme von 5-ARIs führt zu einer artifiziellen Absenkung des PSA-Wertes um etwa 50% (160). Patienten mit positiver 5-ARI-Einnahme wurden daher bzgl. des PSA-Wertes in der Auswertung nicht berücksichtigt.

3.7 Statistische Analyse

3.7.1 Definition und Überprüfung der Studien-Hypothesen

Um den Nutzen der SWE zur Detektion des Prostatakarzinoms zu überprüfen sollte untersucht werden, ob durch deren Einsatz die Detektionsrate (DR) an Prostatakarzinomen erhöht werden kann.

Unter der DR ist der Anteil an nachgewiesenen Prostatakarzinomen an der Gesamtheit der untersuchten Patienten bzw. Biopsiezylinder zu verstehen.

Es erfolgte zum einen eine patientenbezogene Betrachtung: Dabei wurde untersucht ob bei Patienten, die einen auffälligen Befund in der SWE hatten und daraufhin eine zusätzliche gezielte Biopsie erhielten, durch die Hinzunahme der SWE die DR höher war, als bei ausschließlicher Durchführung einer systematischen Biopsie.

Zum anderen erfolgte eine zylinderbezogene Betrachtung: Dabei wurde untersucht, ob sich die DR der Biopsiezylinder die mittels SWE gezielt entnommen wurden von denen unterschied, die im Rahmen einer systematischen Biopsie entnommen wurden.

Es wurden folgende, zu überprüfende Nullhypothesen aufgestellt:

Nullhypothese I:

„Die patientenbezogene DR an Prostatakarzinomen kann durch den Einsatz der SWE *nicht* erhöht werden.“

Nullhypothese II:

„Die DR an Prostatakarzinomen je Biopsiezylinder ist bei Verwendung der SWE *genauso hoch*, wie bei systematisch entnommenen Biopsien.“

Als Alternativhypothese müsste dann angenommen werden, dass die patientenbezogene DR durch die SWE erhöht werden konnte, bzw. dass die DR je Biopsiezylinder bei Verwendung der SWE höher war als bei systematisch entnommenen Zylindern. Die beiden Alternativhypothesen werden angenommen, wenn die p-Werte zum Alphaniveau von 0,05 signifikant sind, also wenn die Irrtumswahr-

scheinlichkeit für einen Fehler erster Art (die Nullhypothese fälschlicherweise abzulehnen), weniger als 5% beträgt.

Im folgenden Kapitel wurden ab Punkt 4.2. die Ergebnisse und die berechneten Signifikanzniveaus entsprechend dargestellt und die verwendeten statistischen Tests beschrieben.

3.7.2 Definition des positiven Testergebnisses

Das primär betrachtete positive Testergebnis (*Outcome I*) war das Vorhandensein eines Prostatakarzinoms, unabhängig vom Gleason-Score oder anderer Faktoren.

Als Outcome II wurde das Vorhandensein eines klinisch signifikanten Prostatakarzinoms (csPCa) betrachtet. Dieses lag vor, wenn bei Nachweis eines Prostatakarzinoms die Kriterien für ein klinisch insignifikantes PCa nicht erfüllt waren.

Das klinisch insignifikante PCa wurde folgendermaßen definiert:

- $PSA \leq 10 \text{ ng/ml}$ UND
- $\text{Gleason-Score} \leq 6$ UND
- $\text{Anzahl befallener Zylinder} \leq 2$

Die Definition erfolgte analog der Kriterien für die „Aktive Überwachung“ des lokal begrenzten Prostatakarzinoms der deutschen S3-Leitlinie zum Prostatakarzinom (32). Die Resultate wurden in Abhängigkeit des jeweiligen Outcome betrachtet und analysiert.

3.7.3 Charakterisierung des Studienkollektivs

Allgemeine Charakteristika des Studienkollektivs wurden deskriptiv dargestellt. Hierzu wurden dichotome und ordinale Zielgrößen in absoluten und relativen Häufigkeiten angegeben sowie kontinuierliche Parameter mit Mittelwert und Standardabweichung oder schief verteilte Parameter mit Median und Interquartilsabstand dargestellt. Die Verteilung der Daten wurde mit Histogrammen, Boxplots und Korrelationsmatrizes veranschaulicht.

3.7.4 Analyse des prädiktiven Wertes begleitender Merkmale des Studienkollektivs

Zur Bestimmung des prädiktiven Wertes der erhobenen prostataspezifischen Befunde (Tastbefund der Prostata, Gesamt-PSA-Wert, fPSA/PSA-Quotient, PSA-Dichte, Prostatavolumen, PCA-3-Score), der Umfeldvariablen (Operator und einweisender Arzt) und der erhobenen patientenspezifischen Merkmale (Status der Vorbiopsien, Alter, BMI) für das Vorliegen eines Prostatakarzinoms wurde die Area-under-the-Curve (AUC) mittels ROC-Analyse berechnet. Weiterhin wurde die Korrelation der Parameter mit dem Vorliegen eines Prostatakarzinoms dargestellt. Dies wurde mit Hilfe von Korrelationsmatrizes bzw. des Spearman'schen Rangkorrelationskoeffizienten bewerkstelligt. Zudem wurden logistische Regressionsmodelle mit dem Vorliegen eines Prostatakarzinoms als abhängige Variable und den o.g. Merkmalen als unabhängige Variable berechnet und für mögliche Confounder adjustiert.

3.7.5 Analyse des Zusammenhangs von Ergebnis des Index-Tests mit einem Karzinomnachweis sowie Einfluss begleitender Faktoren

Dazu wurden logistische Regressionsmodelle mit dem Vorliegen eines Prostatakarzinoms als abhängige Variable und dem Ergebnis des Index-Test, also dem Resultat der SWE, als unabhängige Variable berechnet. Dabei wurde mittels entsprechender Adjustierung untersucht, ob für die o.g. Variablen ein Einfluss auf das Vorliegen von Outcome I bzw. Outcome II nachweisbar ist. Des Weiteren wurden Korrelationsanalysen in Abhängigkeit des Ergebnisses des Index-Tests vorgenommen, die Resultate gegenüber gestellt und auf Unterschiede untersucht.

3.7.6 Evaluation der statistischen Teststärke (Power) im Rahmen der vorhandenen Fallzahl

In der vorliegenden Studie konnten 153 Patienten eingeschlossen werden. Aufgrund des retrospektiven Charakters war eine Fallzahlschätzung im Vorfeld und eine entsprechende Planung der einzuschließenden Fälle nicht möglich.

Eine Genauigkeitsanalyse des einseitigen proportion-Tests bei Hinzunahme der SWE-gesteuerten Biopsien zur systematischen Biopsie zeigte, dass bei einer Wahrscheinlichkeit von $\alpha = 5\%$ für einen Fehler 1. Art und einer Fallzahl von $n = 150$ ein Unterschied der Detektionsraten von 10% in der Grundgesamtheit mit einer Wahrscheinlichkeit von 80% erkannt werden kann (Power = 80%). Dies schließt aber nicht aus, dass auch ein kleinerer Unterschied der DR detektiert werden kann.

Die Genauigkeitsanalyse bzgl. der DR je Biopsiezylinder ergab bei analogen Werten für Fallzahl, Fehler 1. Art und Teststärke (Power) einen Unterschied von 5% der DR je Biopsiezylinder der entsprechend erkannt werden kann.

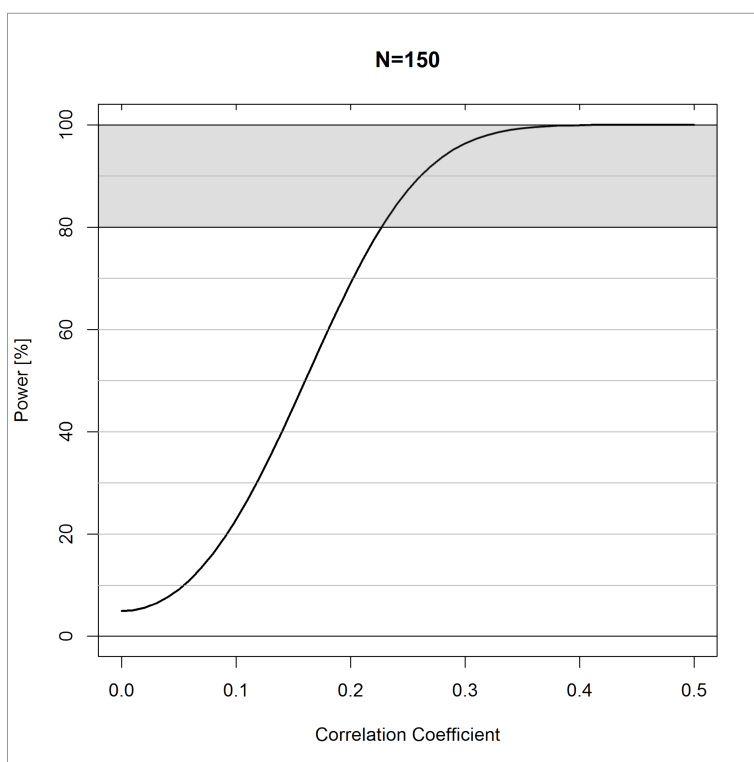


Abbildung 2: Power in Abhängigkeit von r

Bei Betrachtung der Korrelationskoeffizienten zeigte sich für eine Fallzahl von $n = 150$, dass eine minimale Korrelation von $r = 0,25$ mit einer Wahrscheinlichkeit von 80% erkannt werden kann.

Die Größe der Teststärke (Power) in Abhängigkeit des Korrelationskoeffizienten ist in *Abbildung 2* dargestellt.

3.7.7 Durchführung der statistischen Analyse

Wie unter 3.6.1 beschrieben erfolgte die Erfassung der Rohdaten in einer Excel-Tabelle. Dabei wurde die Software „Microsoft® Excel für Mac (Vers. 15.37)“ verwendet.

Eine statistische Beratung erfolgte durch die Klinische Epidemiologie am Zentrum für Kardiologie / Centrum für Thrombose und Hämostase der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz unter Leitung von Herrn Univ.-Prof. Dr. P. Wild. Vom Autor der vorliegenden Dissertation wurde ein statistischer Analyseplan erstellt. Die statistischen Berechnung und Analyse wurden anhand des Analyseplans mit dem o. g. Rohdatensatz mit der Software „R - The R Project for Statistical Computing (Vers. 3.3.1)“ durch die beratende Stelle durchgeführt.

Die Textverarbeitung erfolgte mit der Software „Microsoft® Word für Mac (Vers. 15.37)“, die Literaturverwaltung mit der Software „Papers3 for Mac (Vers. 3.4.10)“.

4 Ergebnisse

4.1 Charakterisierung des Studienkollektivs

4.1.1 Größe der Stichprobe

Die initiale Bestimmung des Studienkollektivs die alle Patienten einschloss, bei denen aufgrund des klinischen Verdachts auf Vorliegen eines Prostatakarzinoms eine Prostatabiopsie vorgenommen wurde und gleichzeitig eine intraoperative SWE durchgeführt wurde, ergab eine Größe von $n = 158$.

Nach Überprüfung der Ein- und Ausschlusskriterien wurden 5 Patienten ausgeschlossen, da in diesen Fällen ein Prostatakarzinom bereits vorbekannt war. Die endgültige Größe der Stichprobe lag somit bei $n = 153$.

Ferner wurde in 11 Fällen der PSA-Wert bei der Analyse nicht berücksichtigt, da hier die Anamnese ergab, dass die Patienten im Vorfeld mit einem 5-ARI behandelt wurden.

4.1.2 Verteilung patientenspezifischer Merkmale des Studienkollektivs

Altersverteilung

Das mediane Alter lag bei 66,4 Jahren, das untere Quartil lag bei 59,7 Jahren, das obere Quartil lag bei 70,9 Jahren. Das mittlere Alter lag bei 65,3 Jahren mit einer Standardabweichung (SD) von 8,07 Jahren. Bei einer Schiefe (Skew) von $v < |1|$ kann hier annähernd von einer Normalverteilung ausgegangen werden. (s. Abbildung 3).

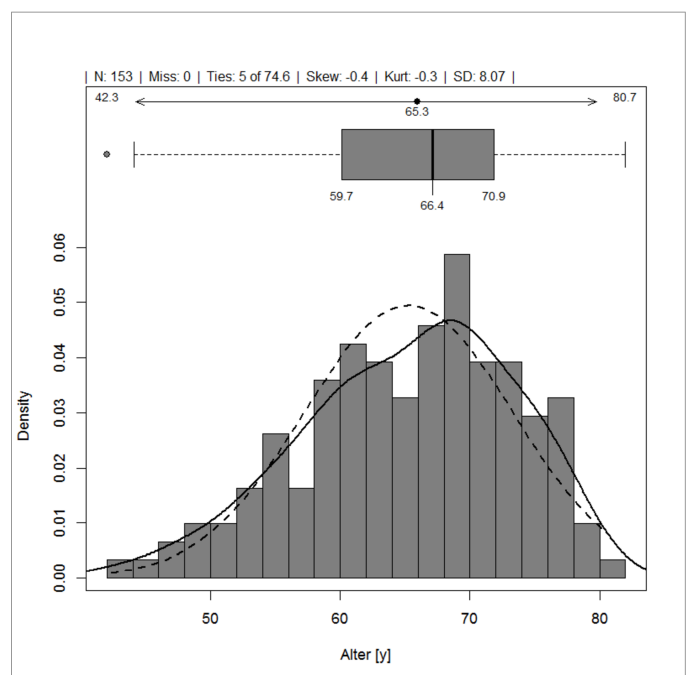


Abbildung 3: Altersverteilung

Verteilung der ASA-Klassifikation

143 Patienten (95,3 %) wurden in die ASA-Klasse II eingruppiert, 1 Patient (0,7 %) wurden in die Klasse I eingruppiert und 6 Patienten (4,0 %) wurden in die Klasse III eingruppiert. Bei 3 Patienten war die ASA-Klasse nicht bekannt.

Verteilung des Body-Mass-Index (BMI)

Der mediane BMI lag bei 26,1 kg/m², das untere Quartil lag bei 24,0 kg/m², das obere Quartil bei 29,3 kg/m². Der mittlere BMI lag bei 26,6 kg/m², die SD lag bei 3,68 kg/m² (s. *Abbildung 4*). Somit war die Mehrzahl der Patienten, analog der WHO-Klassifikation (161), normalgewichtig (BMI < 25 kg/m²) oder leicht übergewichtig (BMI 25 - 29,99 kg/m²). Bei einer Schiefe von $v = 0,6$ ist diese Variable annähernd normalverteilt.

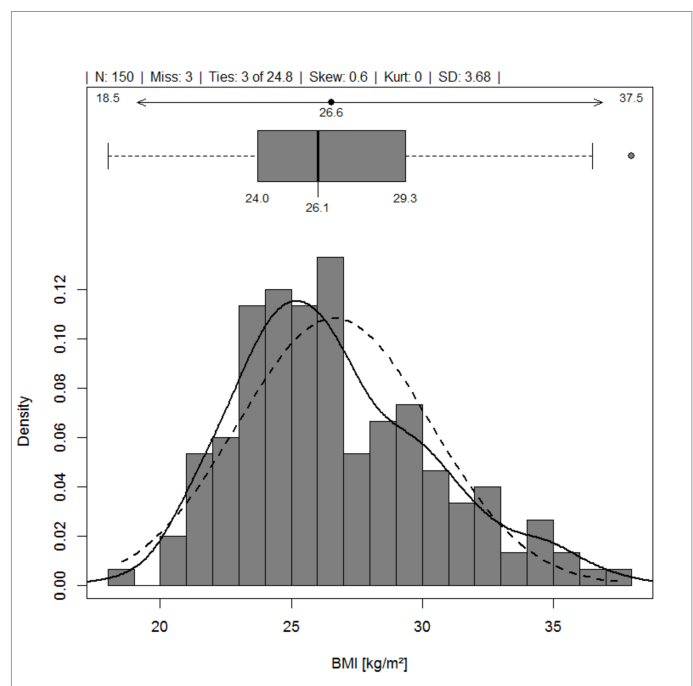


Abbildung 4: Verteilung BMI

Häufigkeit einer Prostatabiopsie in der Patientenanamnese

51,6 % der Patienten hatten bereits eine oder mehrere negative Vorbiopsien in der Vergangenheit, 48,4 % hatten keine Vorbiopsien in der Vorgeschichte. Es lagen Informationen zu allen 153 Patienten vor.

4.1.3 Verteilung prostataspezifischer Befunde im Studienkollektiv

Tastbefund der Prostata

Bei 138/153 Patienten lag ein Befund der Tastuntersuchung vor. Sowohl fraglich suspekte als auch suspekte Befunde wurden bei der Auswertung als suspekt gewertet. Die Verteilungen sind in *Abbildung 5* und *Abbildung 6* dargestellt.

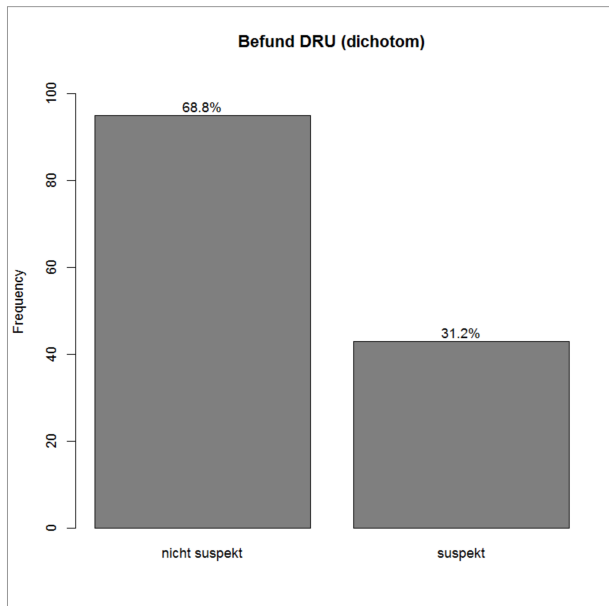


Abbildung 5: Verteilung DRU-Befunde (dichotom)

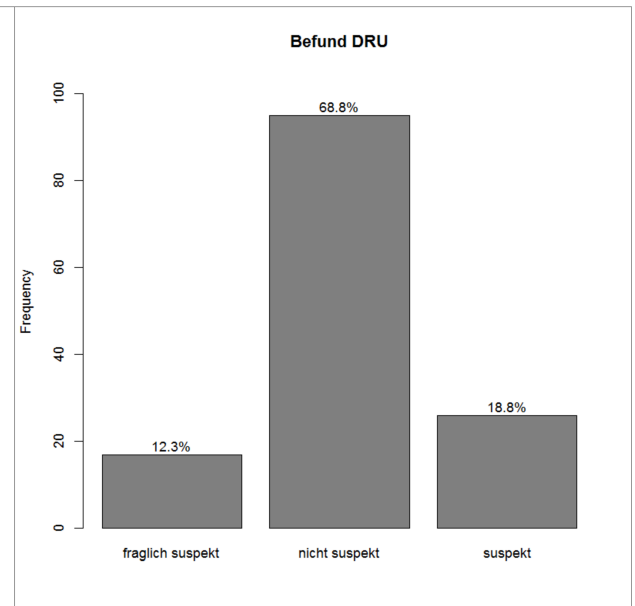


Abbildung 6: Verteilung DRU-Befunde (3-armig)

Prostatavolumen

Bei 143/153 Patienten waren Informationen zum Prostatavolumen verfügbar. Das mediane Prostatavolumen lag bei 42 ml, der untere Quartil lag bei 32 ml, der obere bei 60 ml. Der Mittelwert lag bei 48,6 ml, die SD lag bei 24,7 ml (s. *Abbildung 7*).

35,7% der Patienten hatten ein Volumen von > 50 ml, 64,3% hatten ein Volumen von ≤ 50 ml. Bei einer Schiefe von $v = 1,7$ ist diese Variable nicht normalverteilt.

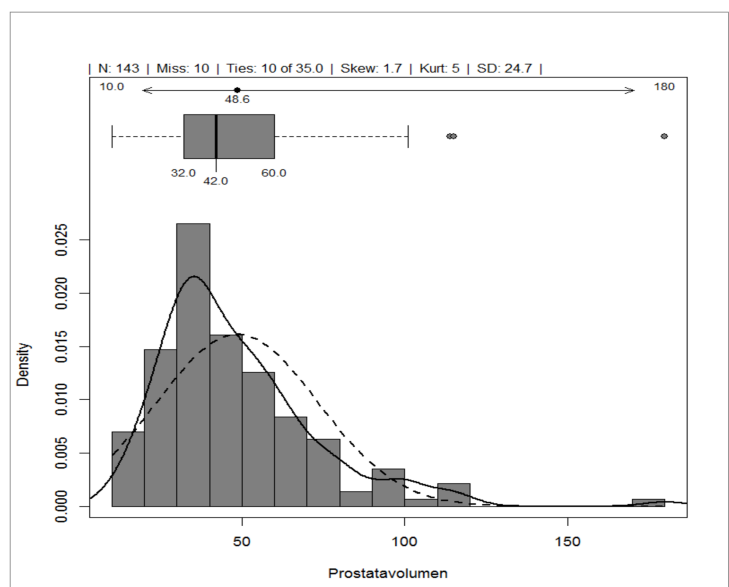


Abbildung 7: Verteilung Prostatavolumen

Verteilung des Gesamt-PSA-Wertes

Bei 11/153 Patienten wurde der PSA-Wert aufgrund einer Einnahme eines 5-ARI nicht berücksichtigt, bei einem Patienten war kein PSA-Wert verfügbar. Der mediane PSA-Wert lag bei 8,09 ng/ml, der untere Quartil lag bei 6,14 ng/ml der obere bei 11,1 ng/ml. Der mittlere PSA-Wert lag bei 9,42 ng/ml, die SD lag bei 5,89 ng/ml. Bei einer Schiefe von $v = 3$ ist diese Variable nicht normalverteilt. (s. Abbildung 8).

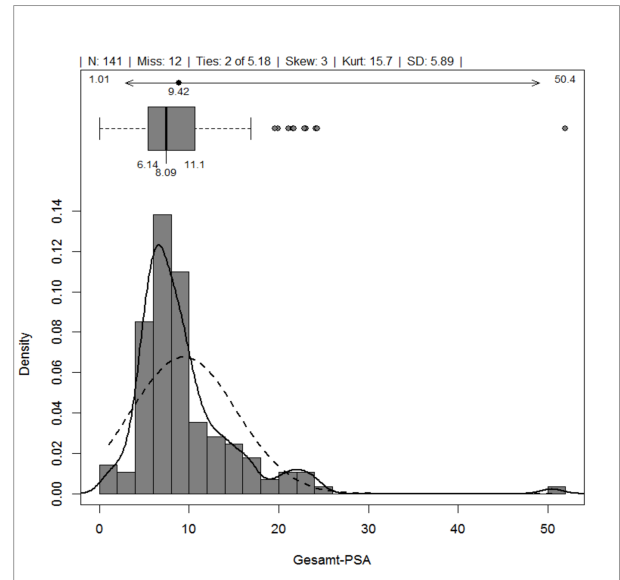


Abbildung 8: Verteilung Gesamt-PSA-Wert

Verteilung des fPSA/PSA-Quotienten

Der PSA-Q war bei 112/153 Patienten auswertbar. Der mediane PSA-Q lag bei 14,8%, der untere Quartil bei 9,05 % und der obere bei 19,2%. Der mittlere

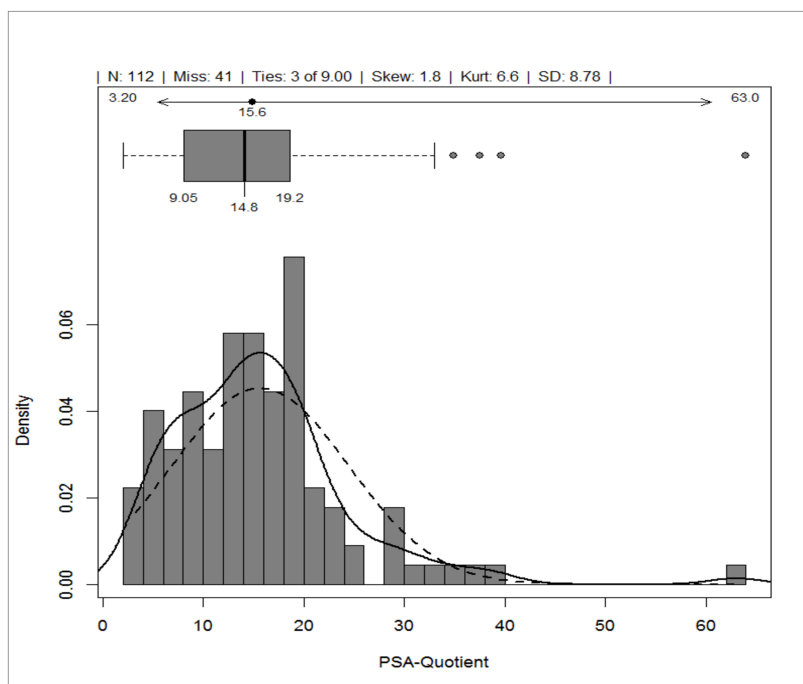


Abbildung 9: Verteilung PSA-Quotient

PSA-Q betrug 15,6% mit einer SD von 8,78%. 89,3% hatten einen PSA-Q von $\leq 25\%$, 10,7% zeigten einen Wert von $> 25\%$. Bei einer Schiefe von $v = 1,7$ ist diese Variable nicht normalverteilt (s. Abbildung 9).

Verteilung der PSA-Dichte

Die PSA-D war bei 128/153 Patienten auswertbar. Die mediane PSA-D lag bei 0,185 ng/ml x cm³. Der untere Quartil lag bei 0,130 ng/ml x cm³, der obere bei 0,285 ng/ml x cm³. Die mittlere

PSA-D wurde mit 0,288 ng/ml x cm³ berechnet bei einer SD von 0,149. Bei einer Schiefe von $v = 1,9$ ist diese Variable nicht normalverteilt (s. Abbildung 10).

68,8 % der Patienten hatten dabei eine PSA-D von $\geq 0,15$ ng/ml x cm³, 31,2% wiesen einen Wert von $< 0,15$ ng/ml x cm³ auf.

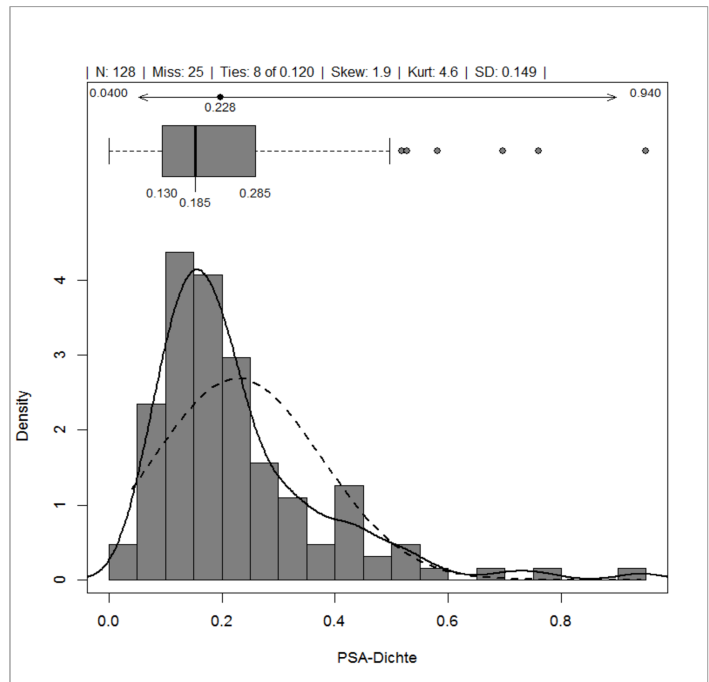


Abbildung 10: Verteilung PSA-Dichte

Verteilung des PCA3-Score

Der PCA3-Score war bei 67/153 Patienten auswertbar. Der mediane Wert lag bei

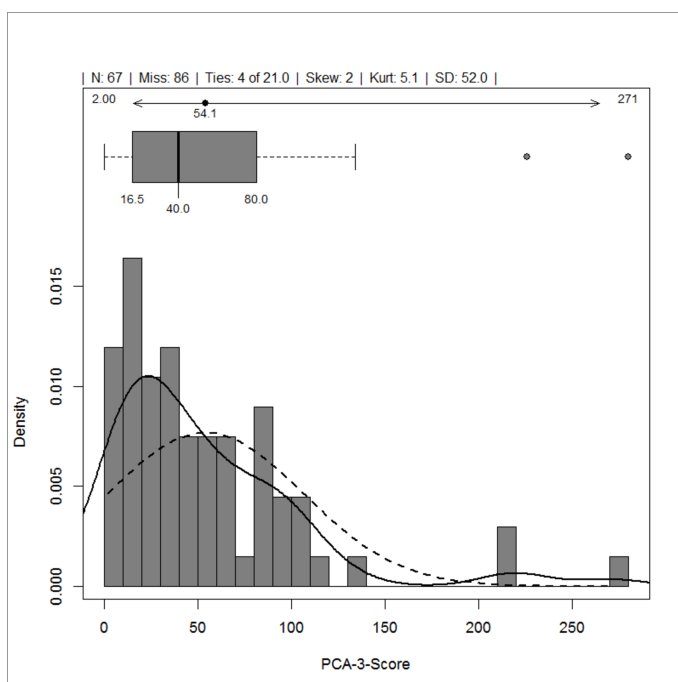


Abbildung 11: Verteilung PCA3-Score

40,0 Punkten, der untere Quartil wurde mit 16,5 Punkten berechnet, der obere mit 80,0. Der mittlere PCA3-Score lag bei 54,1 Punkten bei einer SD von 52,0. Bei einer Schiefe von $v = 2,0$ ist diese Variable nicht normalverteilt (s. Abbildung 11).

46,3% Patienten lagen mit ihrem Wert bei ≤ 35 Punkten, 53,7% lagen bei über 35 Punkten.

4.1.4 Charakterisierung der Umfeldvariablen

Verteilung nach Operateur

Die Eingriffe wurden mit folgender Verteilung (in absteigender Häufigkeit) von den 4 verschiedenen Operateuren vorgenommen:

- Operateur Nr. 2: 54,2%
- Operateur Nr. 4: 33,3%
- Operateur Nr. 3: 6,5%
- Operateur Nr. 1: 5,9%

Verteilung nach zuweisendem Arzt

30 der 153 Patienten (19,6%) wurden über die ambulante Sprechstunde der urologischen Klinik München-Planegg rekrutiert. 123 der 153 Patienten (80,4%) wurden der Klinik über externe Urologen, bzw. in einem Fall über einen Hausarzt, zugeführt. Die maximale Anzahl der zugewiesenen Patienten je externem Arzt lag bei 19 (12,4%), die minimale Anzahl lag bei 1 Patienten (0,65%).

Zusätzliche Bildgebung

Bei 8 Patienten wurde im Rahmen der Biopsie ein präoperativ angefertigtes MRT berücksichtigt.

Bei 14 Patienten wurde ein vorab durchgeführtes Histoscanning im Rahmen der Biopsie beachtet.

Bei 8 Patienten wurde ein auffälliger Befund im TRUS berücksichtigt und gezielt biopsiert.

4.2 Biopsieergebnisse

4.2.1 Entnommene Biopsien

Bei allen Patienten wurde eine systematische Biopsie entnommen, bei 130/153 Fällen (85%) wurden 10 Regionen biopsiert, bei 23/153 Fällen (15%) wurden 8 Regionen biopsiert. Bei 100/153 (65,4%) Patienten wurde bei auffälligem Befund in der SWE eine zusätzliche gezielte, SWE-gesteuerte Biopsie durchgeführt. Die Häufigkeitsverteilung der Anzahl der SWE-gesteuerten Biopsien ist in *Abbildung 12* dargestellt.

Es wurden insgesamt 1692 Biopsiezylinder entnommen, davon wurden 1456 im Rahmen der systematischen Biopsie und 236 im Rahmen der SWE-gesteuerten Biopsie entnommen.

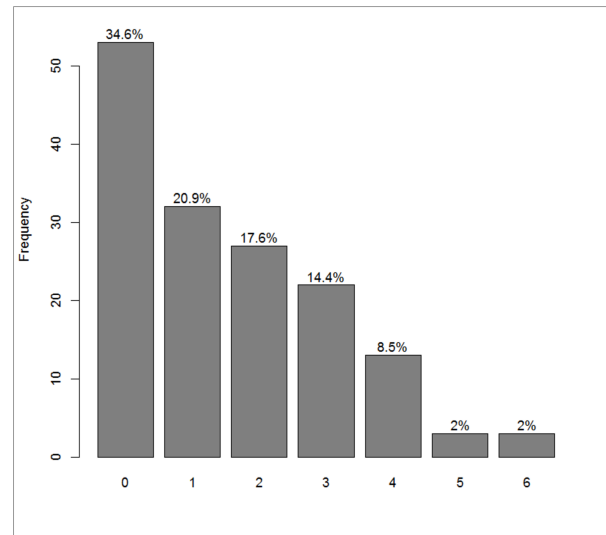


Abbildung 12: Häufigkeit Anzahl an SWE-Biopsien

4.2.2 Ergebnisse je Patient

Gesamt-Detektionsrate

Es wurde bei insgesamt 72/153 Patienten ein Prostatakarzinom nachgewiesen,

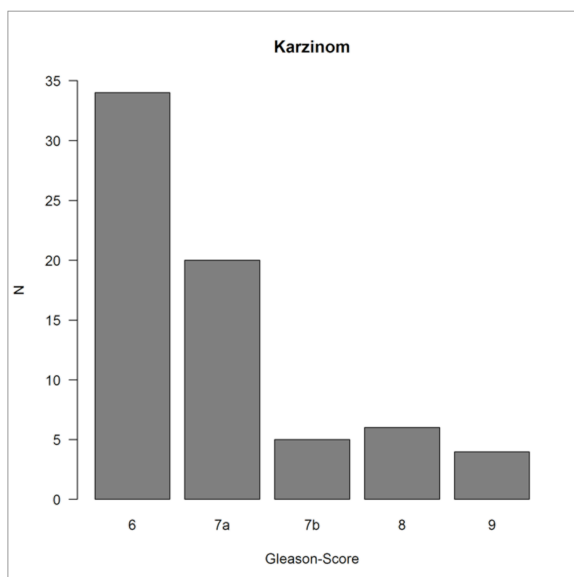


Abbildung 13: Verteilung max. Gleason-Score

dies entspricht einer Gesamt-DR von 47,1%. Ferner wurde die Häufigkeit an klinisch signifikanten Prostatakarzinomen (csPCa) bestimmt (Definition s. 3.7.2.). Diese lag bei 34,6%, d.h. es wurde bei 53/153 Patienten ein csPCa nachgewiesen. Die Verteilung der max. Gleason-Scores bei Patienten mit nachgewiesenem PCa sind in *Abbildung 13* dargestellt.

Detektionsraten der systematischen Biopsien

Im Rahmen der systematischen Biopsie wurde bei 69/153 Patienten (45,1%) ein PCa nachgewiesen. Ein csPCa wurde bei 51/153 Patienten festgestellt, das entspricht einem Anteil von 33,3% (s. *Abbildung 14* und *Abbildung 15*).

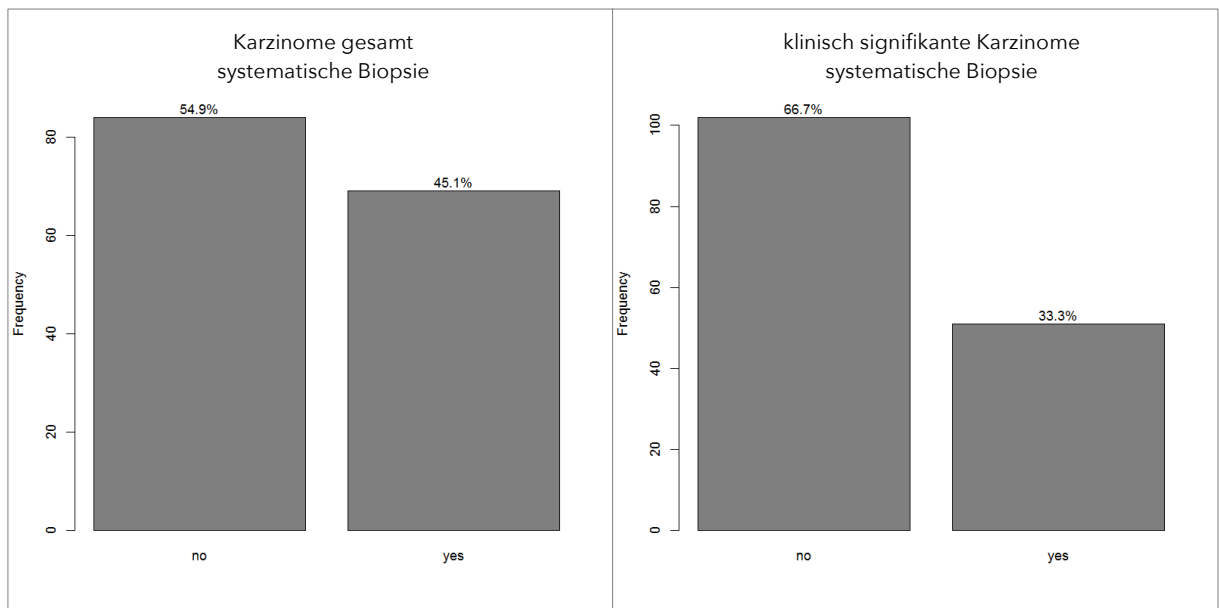


Abbildung 14: DR PCa systematische Biopsie

Abbildung 15: DR csPCa systematische Biopsie

Bei Patienten mit ausschließlicher systematischer Biopsie wurde im Rahmen der systematischen Biopsie bei 25/53 Patienten (47,2%) ein PCa und bei 19/53 Patienten (35,8%) ein csPCa festgestellt.

Bei Patienten die sowohl eine systematische als auch eine SWE-gesteuerte Biopsie erhielten, wurde bei 44/100 Patienten ein PCa in der systematischen Biopsie nachgewiesen, somit lag der Anteil bei 44,0%. Entsprechend wurde bei 32/100 Patienten ein csPCa detektiert, der Anteil der csPCa lag damit bei 32,0 %.

Detektionsraten der SWE-gesteuerten Biopsie

Bei der SWE-gesteuerten Biopsie wurde bei 19 Patienten ein PCa und bei 15 Patienten ein csPCa nachgewiesen. Bezogen auf die Gesamtzahl der Patienten (n = 153) entspricht das einer DR von 12,4%, bzw. von 9,8%. Bezieht man diese Ergebnisse auf die Anzahl der Patienten mit SWE-gezielter Biopsie (n = 100), entspricht das einer DR von 19,0 %, bzw. von 15,0%.

Kombination von SWE-gesteuerter und systematischer Biopsie

Die Hinzunahme der SWE-gesteuerten Biopsie zur systematischen Biopsie ergab, betrachtet für die Anzahl der diagnostizierten PCa je Patient, einen Anstieg der DR um 2,0% (s. *Abbildung 16*). Es wurde somit bei 3/153 Patienten ein PCa ausschließlich im Rahmen der SWE-gesteuerten Biopsie detektiert. Der mittels einseitigem proportion-test ermittelte p-Wert wurde mit $p = 0,59$ berechnet. Der Unterschied zwischen ausschließlich systematischer Biopsie und Kombination aus SWE-Biopsie und systematischer Biopsie ist somit statistisch nicht signifikant.

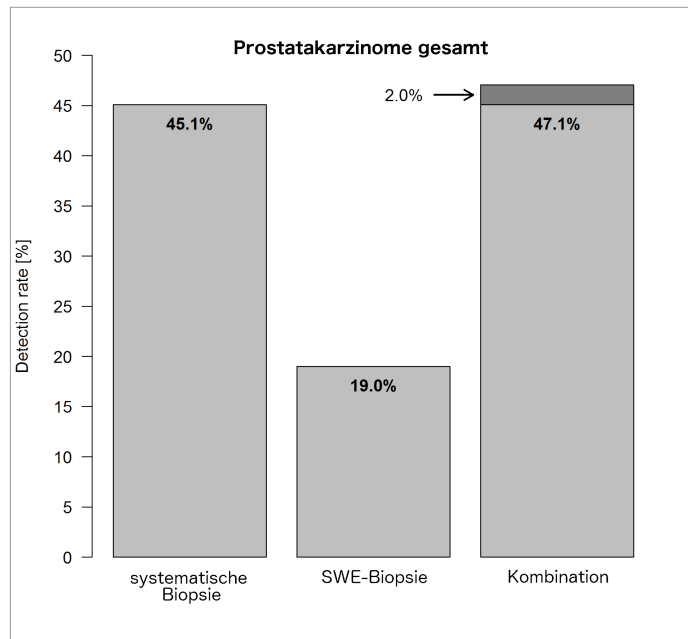


Abbildung 16: Anstieg DR durch Kombi-Bx (alle Patienten)

Betrachtet man ausschließlich die Patienten, die eine systematische und eine SWE-

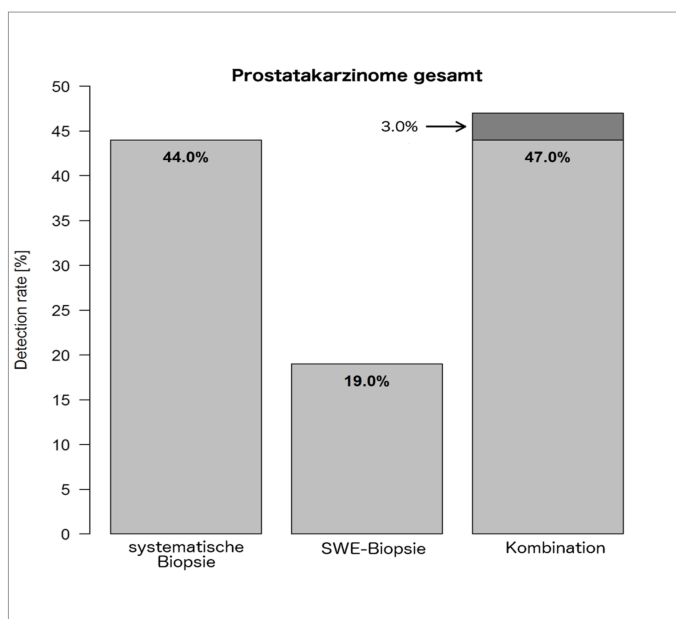


Abbildung 17: Anstieg DR durch Kombi-Bx (Pat. mit SWE-Bx)

gezielte Biopsie erhielten ($n = 100$), so wurde durch die Hinzunahme der SWE-gesteuerten Biopsie die DR von 44% auf 47%, also um 3% gesteigert (siehe *Abbildung 17*). Der entsprechende p-Wert wurde mit $p = 0,61$ berechnet, die Steigerung war also ebenfalls statistisch nicht signifikant.

Bei Betrachtung der csPCa je Patient in der gesamten Gruppe ($n = 153$), ergab die Hinzunahme der SWE-Biopsie zur systematischen Biopsie den Nachweis von 2 zusätzlichen Karzinomen die ausschließlich im Rahmen der SWE detektiert wurden. Dies ergibt einen Anstieg der DR um 1,3 % (s. *Abbildung 18*). Der berechnete p-Wert beträgt $p = 0,55$ und ist damit statistisch nicht signifikant.

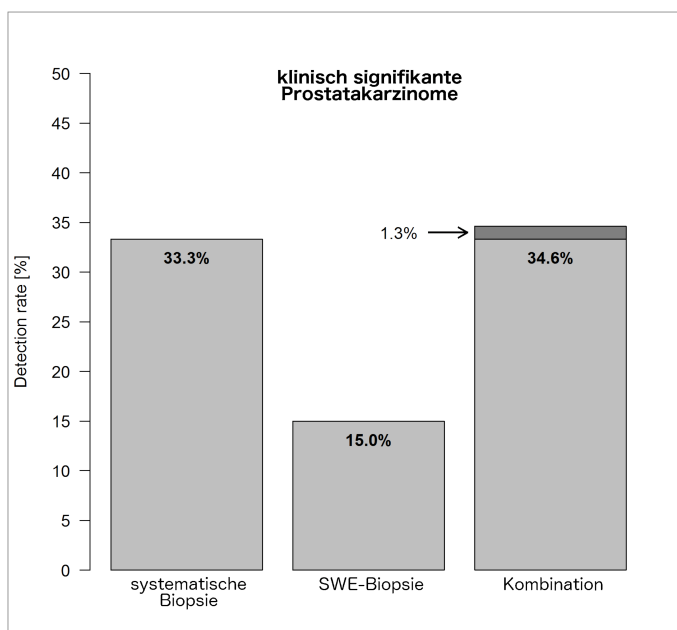


Abbildung 18:
Anstieg DR csPCa durch Kombi-Bx (alle Patienten)

Bei Betrachtung der Patienten bei denen beide Biopsieverfahren angewendet wurden ($n = 100$), ergab die Hinzunahme der SWE-gesteuerten zur systematischen

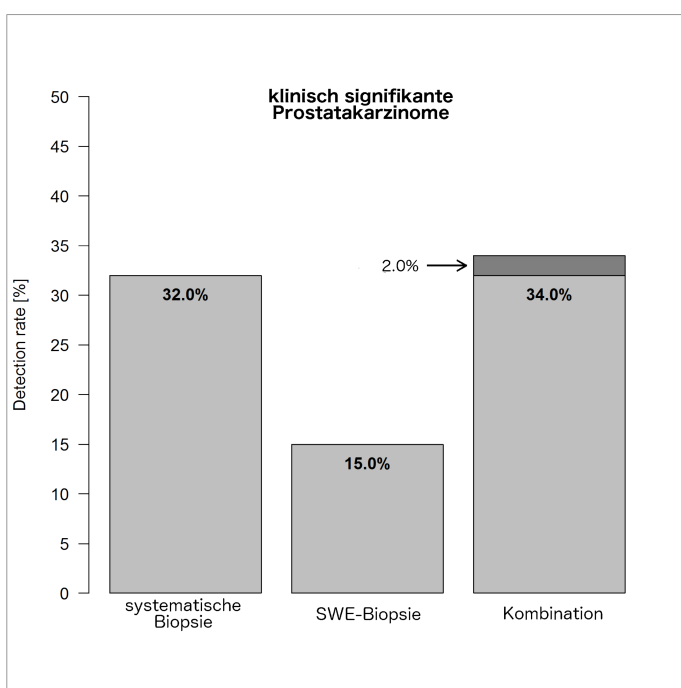


Abbildung 19:
Anstieg DR csPCa durch Kombi-Bx (Pat. mit SWE-Bx)

Biopsie eine Steigerung des Nachweises der csPCa von 32% auf 34%, also um 2% (siehe *Abbildung 19*). Der berechnete p-Wert lag bei $p = 0,56$, die Steigerung war somit ebenfalls statistisch nicht signifikant.

Verzicht auf ein Biopsieverfahren

Bei Verzicht auf die SWE-gesteuerte Biopsie hätte man insgesamt 3 Karzinome und 2 klinisch signifikante Prostatakarzinome verfehlt.

Hätte man ausschließlich die SWE-gesteuerte Biopsie durchgeführt, so hätte man im gesamten Studienkollektiv 53 von 72 Prostatakarzinomen (73,6%) und 38 von 53 klinisch signifikanten Prostatakarzinomen (71,7%) verfehlt.

Betrachtet man ausschließlich die Patienten mit auffälligem Befund in der SWE (n = 100), so hätte man hier bei Verzicht auf die systematische Biopsie 19 der 47 PCa (40,4 %) in dieser Gruppe detektiert und somit 28 PCa (59,6 %) nicht diagnostiziert. Die Betrachtung der csPCa in dieser Gruppe zeigt, dass bei Verzicht auf die systematische Biopsie 15 der 34 csPCa (44,1 %) diagnostiziert worden wären, und dass man 19 der 34 csPCa (55,9 %) nicht festgestellt hätte.

Berechnung der Testgütekriterien

Es wurden die Testgütekriterien inkl. der 95%-Konfidenzintervall (95%-KI) berechnet. Dabei wurde ein auffälliger Befund der SWE als positive Klassifikation gewertet, der Nachweis eines PCa in der Biopsie als zugrunde liegender Zustand betrachtet (s. *Tabelle 1*).

Testgütekriterien: Prostatakarzinome insgesamt			
	Wert	Untere Grenze 95% KI	Obere Grenze 95% KI
Sensitivität	0.65	0.53	0.76
Spezifität	0.35	0.24	0.46
Positiver Vorhersagewert (PPV)	0.47	0.37	0.57
Negativer Vorhersagewert (NPV)	0.53	0.39	0.67
Genauigkeit (Accuracy)	0.49	0.41	0.57
Odds Ratio (OR)	0.99	0.51	1.94

Tabelle 1: Testgütekriterien der SWE je Patient (alle PCa)

Zudem wurden die Testgütekriterien der SWE zur Detektion eines csPCa berechnet. Dabei wurde ein auffälliger Befund der SWE als positives Testergebnis gewertet und der Nachweis eines csPCa als zugrunde liegender Zustand (s. *Tabelle 2*).

Testgütekriterien: klinisch signifikante Prostatakarzinome			
	Wert	Untere Grenze 95% KI	Obere Grenze 95% KI
Sensitivität	0.64	0.50	0.77
Spezifität	0.34	0.25	0.44
Positiver Vorhersagewert (PPV)	0.34	0.25	0.44
Negativer Vorhersagewert (NPV)	0.64	0.50	0.77
Genauigkeit (Accuracy)	0.44	0.36	0.53
Odds Ratio (OR)	0.92	0.46	1.85

Tabelle 2: Testgütekriterien der SWE je Patient (csPCa)

4.2.3 Ergebnisse je Biopsiezylinder

Detektionsraten

Es wurden insgesamt 1692 Biopsiezylinder entnommen. Dabei wurde in 221 Zylindern ein Prostatakarzinom festgestellt. Das entspricht einer Gesamt-DR von 13,1%. Die Verteilung der Gleason-Scores der einzelnen Zylinder der systematischen Biopsien sind in *Abbildung 20* und *Abbildung 21* dargestellt.

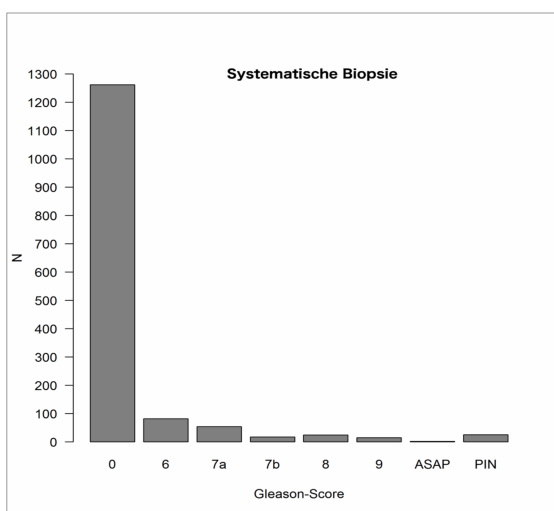


Abbildung 20: Verteilung Histologie syst. Bx

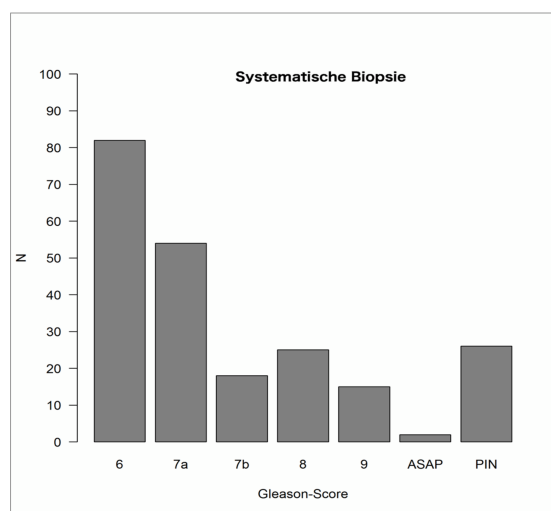


Abbildung 21: Verteilung GS syst. Bx

Die Verteilung der Gleason-Scores der im Rahmen der SWE-gesteuerten Biopsien entnommenen Zylinder sind in *Abbildung 22* und *Abbildung 23* dargestellt.

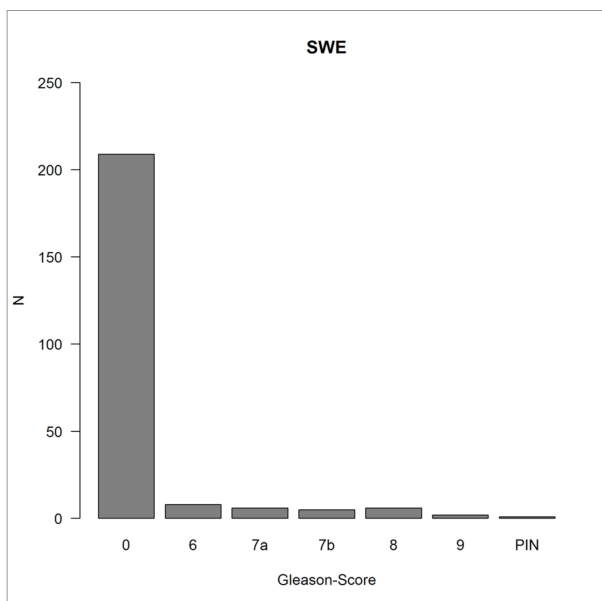


Abbildung 22: Verteilung Histologie SWE-Bx

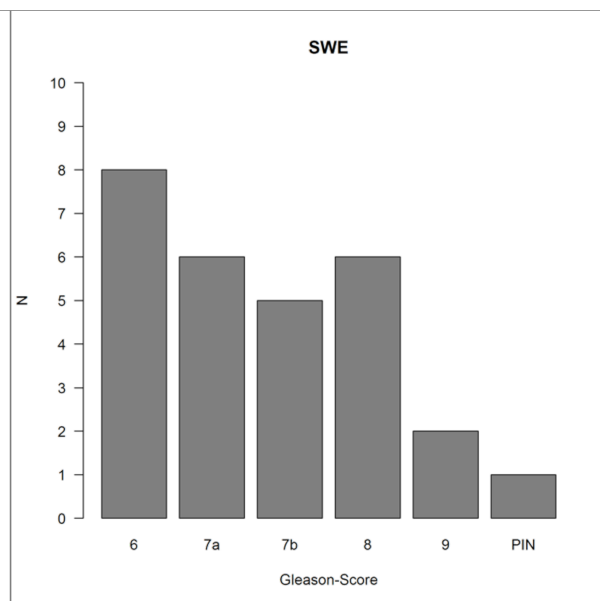


Abbildung 23: Verteilung GS SWE-Bx

Bei der systematischen Biopsie wurde in 194 von 1456 Zylindern ein PCa nachgewiesen, das entspricht einer DR von 13,3%. Im Rahmen der SWE-gesteuerten Biopsie wurde in 27 von 236 Zylindern ein PCa detektiert. Das entspricht einer DR

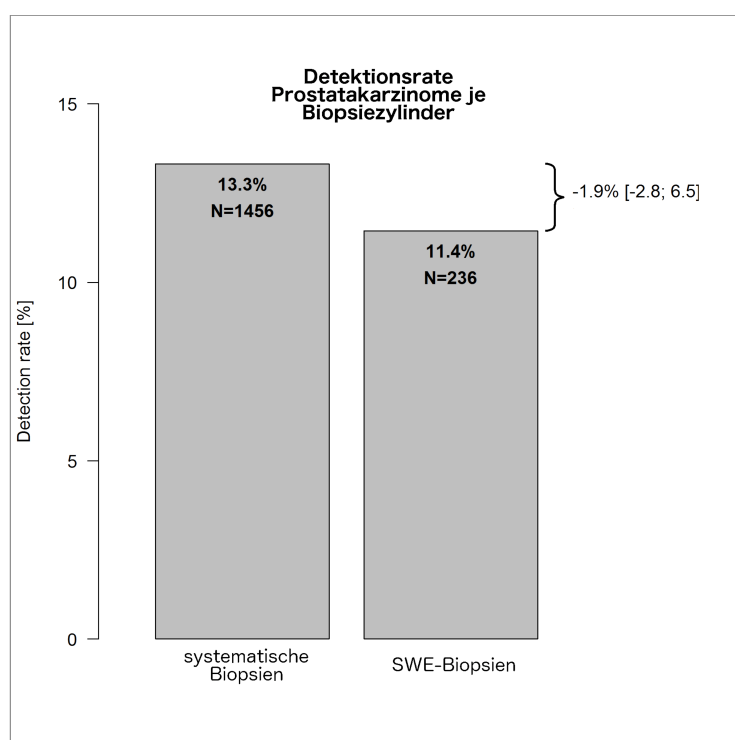


Abbildung 24: Vergleich DR systematische vs. SWE-Bx (je Zylinder)

von 11,4%. Der Vergleich zwischen systematischer Biopsie und SWE-gesteuerter Biopsie ergab somit eine um 1,9% niedrigere DR der SW-gesteuerten Biopsie (siehe *Abbildung 24*).

Der mittels 2-seitigem proportion-test ermittelte p-Wert lag bei $p = 0,49$ und ist statistisch nicht signifikant. Das 95%-Konfidenzintervall der zu erwartenden Werte der DR lag im Bereich von -2,8 % bis +6,5 %, der ermittelte Wert lag somit innerhalb des Konfidenzintervalls.

Berechnung der Testgütekriterien

Es wurden die Testgütekriterien inkl. jeweiligem 95%-Konfidenzintervall berechnet. Dabei wurde ein auffälliger Befund der SWE in der entsprechenden Region als positives Testergebnis gewertet, der Nachweis eines PCa in der systematischen Biopsie als zugrunde liegender Zustand (s. *Tabelle 3*).

Testgütekriterien: PCa-Nachweis je Biopsiezylinder bei positivem Befund der SWE			
	Wert	Untere Grenze 95% KI	Obere Grenze 95% KI
Sensitivität	0.13	0.09	0.18
Spezifität	0.83	0.81	0.85
Positiver Vorhersagewert (PPV)	0.11	0.07	0.15
Negativer Vorhersagewert (NPV)	0.86	0.84	0.88
Genauigkeit (Accuracy)	0.74	0.72	0.76
Odds Ratio (OR)	0.75	0.48	1.16

Tabelle 3: Testgütekriterien der SWE (je Biopsiezylinder)

4.3 Detektion eines PCa in Abhängigkeit der Lokalisation

4.3.1 Detektionsrate je Region in Abhängigkeit des Verfahrens

Die DR der jeweiligen Lokalisationen in Abhängigkeit des jeweiligen diagnostischen Verfahrens, also systematische Biopsie oder SWE-gesteuerte Biopsie, sind in *Tabelle 4* dargestellt.

Lokalisation	Systematische Biopsie		SWE-gesteuerte Biopsie		p-Wert
	DR	N	DR	N	
links apikal	17.3% (26)	150	17.9% (5)	28	1.00
links basal	18.8% (28)	149	19.4% (7)	36	1.00
links lateral	20.1% (30)	149	0% (0)	2	1.00
links transitional	6.2% (8)	129	0% (0)	2	1.00
links zentral	10.7% (16)	149	13.5% (5)	37	0.85
rechts apikal	17.1% (26)	152	4.5% (2)	44	0.064
rechts basal	8.0% (12)	150	12.5% (6)	48	0.51
rechts lateral	17.0% (25)	147	0% (0)	6	0.59
rechts transitional	4.7% (6)	129	0% (0)	2	1.00
rechts zentral	11.2% (17)	152	6.5% (2)	31	0.64
Gesamt	13.3% (194)	1456	11.4% (27)	236	0.49

Tabelle 4: DR je Lokalisation

Bei separater Betrachtung der unterschiedlichen Lokalisationen konnte kein signifikanter Unterschied der jeweiligen DR in Abhängigkeit des Verfahrens nachgewiesen werden, die entsprechenden p-Werte lagen im Bereich 0,064 – 1,00.

4.3.2 Übereinstimmung der SWE-gesteuerten Biopsien mit den systematischen Biopsien

Die Übereinstimmung von systematischer und SWE-gesteuerter Biopsie an der jeweiligen korrespondierenden Lokalisation bzgl. dem Vorhandensein eines Prostatakarzinoms ist in *Tabelle 5* dargestellt.

	SWE-Biopsie negativ	SWE-Biopsie positiv	Gesamt
systematische Biopsie negativ	83.5% (197)	4.7% (11)	88.1% (208)
systematische Biopsie positiv	4.7% (11)	5.9% (14)	10.6% (25)
Gesamt	88.1% (208)	10.6% (25)	98.7% (233)

Tabelle 5: Übereinstimmung SWE- und syst. Biopsie

Der p-Wert auf Unterschiede zwischen den positiven Biopsien wurde mit $p = 0,49$ berechnet, die Unterschiede sind somit statistisch nicht signifikant.

In *Tabelle 6* sind die Übereinstimmungen von systematischer und SWE-gesteuerter Biopsie (Bx) an der jeweiligen korrespondierenden Lokalisation bzgl. des Gleason-Scores (GS) dargestellt.

	SWE-Bx negativ	SWE-Bx GS 6	SWE-Bx GS 7	SWE-Bx GS 8	SWE-Bx GS 9
systematische Bx negativ	83.5% (197)	3.0% (7)	1.7% (4)	0% (0)	0% (0)
systematische Bx GS 6	4.2% (10)	0.4% (1)	0% (0)	0% (0)	0% (0)
systematische Bx GS 7	0.4% (1)	0% (0)	1.7% (4)	0% (0)	0% (0)
systematische Bx GS 8	0% (0)	0% (0)	0% (0)	2.5% (6)	0% (0)
systematische Bx GS 9	0% (0)	0% (0)	0.4% (1)	0% (0)	0.8% (2)

Tabelle 6: Übereinstimmung Gleason-Score syst. Biopsie und SWE-Biopsie

Der mittels 2-seitigem Kolmogorov-Smirnov-Test berechnete p-Wert auf Unterschiede zwischen den Verteilungen wurde mit $p = 1,00$ berechnet. Die Unterschiede sind somit statistisch nicht signifikant.

4.4 Vergleich Upgrading

In der folgenden Tabelle ist der maximale Gleason-Score in Abhängigkeit des jeweiligen Biopsie-Verfahrens je Patient dargestellt. Es wurden nur die Patienten betrachtet bei denen beide Verfahren zur Anwendung kamen.

		SWE-gesteuerte Biopsie max. Gleason-Score je Patient						
Systematische Biopsie max. Gleason-Score je Patient		0	6	7a	7b	8	9	Total
	0	53.0% (53)	1.0% (1)	1.0% (1)	1.0% (1)	0% (0)	0% (0)	56.0% (56)
	6	20.0% (20)	4.0% (4)	0% (0)	0% (0)	0% (0)	0% (0)	24.0% (24)
	7a	6.0% (6)	0% (0)	4.0% (4)	0% (0)	0% (0)	0% (0)	10.0% (10)
	7b	0% (0)	0% (0)	0% (0)	1.0% (1)	0% (0)	0% (0)	1.0% (1)
	8	2.0% (2)	1.0% (1)	0% (0)	0% (0)	3.0% (3)	0% (0)	6.0% (6)
	9	0% (0)	0% (0)	0% (0)	1.0% (1)	0% (0)	2.0% (2)	3.0% (3)
	Total	81.0% (81)	6.0% (6)	5.0% (5)	3.0% (3)	3.0% (3)	2.0% (2)	100.0% (100)

Tabelle 7: Vergleich Upgrading

Durch die SWE-gesteuerte Biopsie erfahren 3 Patienten ein Upgrading: In diesen Fällen wurde in der systematischen Biopsie jeweils kein PCa festgestellt. Ein Upgrading bei Nachweis eines PCa in der systematischen Biopsie i. S. e. höheren Gleason-Scores in der SWE-gesteuerten Biopsie trat nicht auf.

Der mittels Wilcoxon-Test ermittelte p-Wert lag bei $p = 1,00$ – somit konnten für die SWE-gesteuerten Biopsien keine signifikanten Häufungen von Upgradings gezeigt werden.

Bei 28 Patienten wurde bei negativer SWE-gesteuerter Biopsie in der systematischen Biopsie ein PCa nachgewiesen. Ein Upgrading durch die systematische Biopsie i. S. e. höheren Gleason-Scores konnte in 2 Fällen nachgewiesen werden. Somit lag ein Upgrading durch die systematische Biopsie in insgesamt 30 Fällen vor. Die entsprechenden Berechnungen mittels Wilcoxon-Test ergaben einen p-Wert von $p = 0,00032$. Es konnte somit gezeigt werden, dass die Anwendung von systematischen Biopsien zusätzlich zu SWE-gesteuerten Biopsien signifikant gehäuft zu einem Upgrading führt.

4.5 Prädiktiver Wert von begleitenden Merkmalen und Umfeldvariablen

4.5.1 Tastbefund der Prostata

Die Testgütekriterien mit fraglich suspektem oder suspektem Tastbefund als positivem Testergebnis und dem patientenbezogenen Nachweis eines PCa bzw. eines csPCa als zugrunde liegendem Zustand inkl. 95%-KI wurden berechnet und sind in *Tabelle 8* dargestellt.

Testgütekriterien DRU						
	PCa insgesamt			csPCa		
	Wert	95%-KI		Wert	95%-KI	
Sensitivität	0.31	0.20	0.44	0.34	0.20	0.50
Spezifität	0.69	0.57	0.79	0.70	0.60	0.79
PPV	0.44	0.29	0.60	0.35	0.21	0.51
NPV	0.56	0.45	0.66	0.69	0.59	0.79
Accuracy	0.52	0.44	0.61	0.59	0.50	0.67

Tabelle 8: Testgütekriterien DRU

Die nicht-adjustierte logistische Regressionsanalyse für das Vorliegen eines PCa als abhängige Variable ergab eine Odds Ratio $OR = 0,999$, das 95%-KI lag im Bereich von 0,484 – 2,063. Der p-Wert lag bei $p = 1,00$. Für das csPCa lagen die Werte bei $OR = 1,219$ mit einem 95%-KI von 0,568 – 2,618 und einem p-Wert von $p = 0,61$.

In der alters- und prostatavolumen-adjustierten logistischen Regressionsanalyse ergaben sich für das Vorliegen eines PCa eine Odds Ratio von $OR = 0,832$, das 95%-KI lag im Bereich von 0,386 – 1,794, der p-Wert lag bei $p = 0,64$. Für das csPCa lagen die Werte bei $OR = 0,972$ (95%-KI: 0,436 – 2,163) und $p = 0,94$.

Es konnte somit gezeigt werden, dass der Befund der DRU keinen Einfluss auf die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines PCa bzw. eines csPCa hatte.

4.5.2 PSA-Wert

Gesamt-PSA-Wert

Die prädiktive Aussagekraft des PSA-Wertes bzgl. des Vorliegens eines PCa wurde mittels Receiver-Operating-Characteristics (ROC)-Analyse untersucht. Die hierbei ermittelte „area under the curve“ (AUC) wurde mit 0,535 berechnet, das 95%-KI lag im Bereich von 0,439 – 0,631 (s. *Abbildung 25*). Der mittels Youden-Index berechnete optimale Schwellenwert lag bei einem PSA-Wert von 8,50 ng/ml. Die entsprechenden Werte für ein csPCa wurden mit einer AUC = 0,622 (95%-KI: 0,526 – 0,719) berechnet, der optimale Schwellenwert lag bei 8,79 ng/ml.

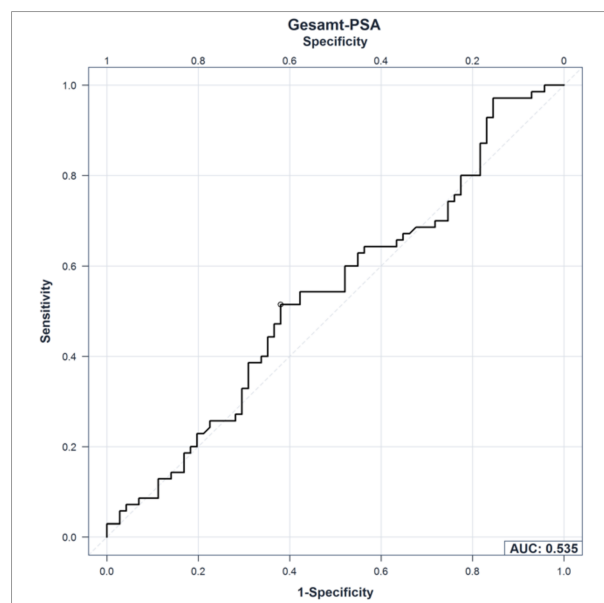


Abbildung 25: ROC-Analyse Gesamt-PSA

Die Testgütekriterien bzgl. des patientenbezogenen Nachweises eines PCa bzw. eines csPCa mit einem Gesamt-PSA-Wert von > 10 ng/ml als positives und einem Wert von ≤ 10 ng/ml als negatives Testergebnis sind in *Tabelle 9* dargestellt.

Testgütekriterien Gesamt-PSA						
	PCa insgesamt			csPCa		
	Wert	95%-KI		Wert	95%-KI	
Sensitivität	0.27	0.17	0.39	0.37	0.24	0.52
Spezifität	0.70	0.58	0.81	0.77	0.67	0.85
PPV	0.48	0.32	0.64	0.48	0.32	0.64
NPV	0.50	0.39	0.60	0.68	0.58	0.77
Accuracy	0.49	0.40	0.57	0.62	0.54	0.70

Tabelle 9: Testgütekriterien Gesamt-PSA

Die nicht-adjustierte logistische Regressionsanalyse bzgl. des Vorhandensein eines PCa als abhängige Variable ergab, bei einem Wert von 10 ng/ml als definierte obere Grenze für den Normalbereich des Gesamt-PSA-Wertes, eine Odds Ratio

von OR = 0,887 mit einem 95%-KI von 0,426 - 1,846. Der p-Wert lag bei $p = 0,75$. Die entsprechenden Werte für ein csPCa lagen bei OR = 1,951 (95%-KI: 0,923 - 4,125) und $p = 0,080$.

Die alters- und prostatavolumen-adjustierte logistische Regressionsanalyse ergab für ein PCa eine Odds Ratio von OR = 1,146 (95%-KI: 0,504 - 2,603) und einen p-Wert von $p = 0,75$. Die analogen Werte für ein csPCa lagen bei OR = 2,788 (95%-KI: 1,169 - 6,648) und $p = 0,021$.

Es konnte somit nicht gezeigt werden, dass im untersuchten Kollektiv bei einem Gesamt-PSA-Wert von > 10 ng/ml die Wahrscheinlichkeit für ein PCa insgesamt erhöht war. Für das csPCa als abhängige Variable lag die OR im adjustierten logistischen Regressionsmodell signifikant > 1 , somit war bei einem PSA-Wert > 10 ng/ml die Wahrscheinlichkeit für ein csPCa erhöht.

fPSA/PSA-Quotient

Für den PSA-Q wurde ebenfalls eine ROC-Analyse durchgeführt und die prädiktive Wertigkeit bzgl. des Vorhandenseins eines PCa bzw. csPCa analysiert. Die AUC für den Nachweis eines PCa wurde mit 0,685 berechnet, das 95%-KI lag im Bereich von 0,584 - 0,786 (s. *Abbildung 26*). Der mittels Youden-Index berechnete optimale Schwellenwert wurde mit 12,20% bestimmt. Die entsprechenden Werte für ein

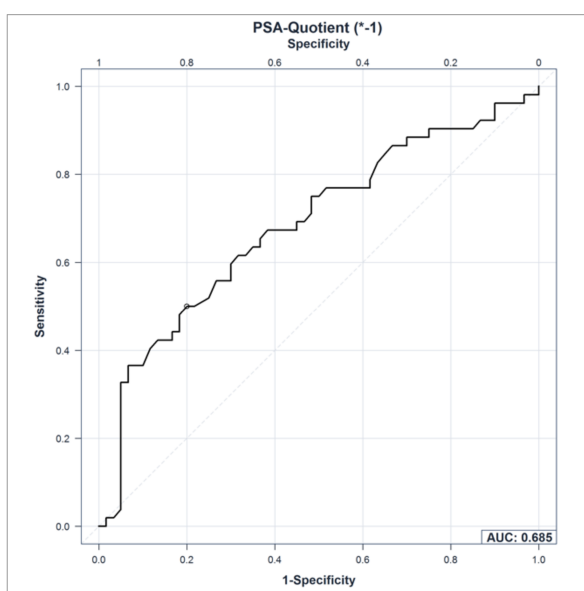


Abbildung 26: ROC-Analyse PSA-Quotient

csPCa wurden mit einer AUC = 0,704 (95%-KI: 0,599 - 0,808) und einem optimalen Schwellenwert von 14,30 % berechnet. Die Testgütekriterien bzgl. des patientenbezogenen Nachweises eines PCa bzw. eines csPCa, mit einem PSA-Q von ≤ 25 % als Grenze für ein positives Testergebnis, sind in *Tabelle 10* aufgeführt.

Testgütekriterien PSA-Q						
	PCa insgesamt			csPCa		
	Wert	95%-KI		Wert	95%-KI	
Sensitivität	0.92	0.81	0.98	0.92	0.79	0.98
Spezifität	0.13	0.06	0.25	0.12	0.06	0.22
PPV	0.48	0.38	0.58	0.36	0.27	0.46
NPV	0.67	0.35	0.90	0.75	0.43	0.95
Accuracy	0.50	0.40	0.60	0.40	0.31	0.50

Tabelle 10: Testgütekriterien PSA-Quotient

Die nicht-adjustierte logistische Regressionsanalyse bzgl. des Vorhandensein eines PCa als abhängige Variable ergab, bei einem Wert von $\leq 25\%$ als positives Testergebnis, eine Odds Ratio von $OR = 1,846$ mit einem 95%-KI von $0,522 - 6,526$ und einem p-Wert von $p = 0,34$. Die entsprechenden Werte bzgl. des csPCa lagen bei $OR = 1,687$ (95%-KI: $0,429 - 6,634$) und $p = 0,45$.

Die alters- und prostatavolumen-adjustierte logistische Regressionsanalyse ergab für ein PCa eine Odds Ratio von $OR = 1,424$ (95%-KI: $0,365 - 5,547$) und einen p-Wert von $p = 0,61$. Die analogen Werte für ein csPCa lagen bei $OR = 1,454$ (95%-KI: $0,340 - 6,212$) und $p = 0,61$.

Es konnte somit nicht nachgewiesen werden, dass sich bei einem Grenzwert von 25% die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eine PCa bzw. eines csPCa in Abhängigkeit des Wertes des PSA-Q unterscheidet.

PSA-Dichte

Um die Vorhersagekraft der PSA-D bzgl. des Vorliegens eines PCa bzw. eines csPCa zu analysieren, wurde auch für dieses Merkmal eine ROC-Analyse vorgenommen. Für ein PCa lag die AUC bei 0,685, das 95%-KI war im Bereich von $0,592 - 0,778$ (s. Abbildung 27).

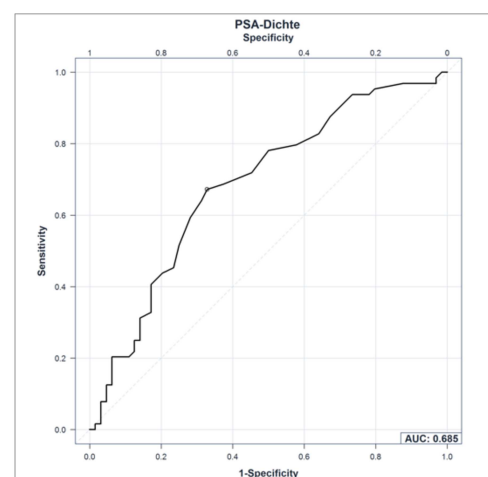


Abbildung 27: ROC-Analyse PSA-Dichte

Der optimale Schwellenwert entsprechend dem Youden-Index lag bei 0,18 ng/ml x cm³. Die analogen Werte für ein csPCa lagen bei AUC = 0,740 (95%-KI: 0,648 - 0,832), der optimale Schwellenwert lag bei 0,19 ng/ml x cm³.

Die Testgütekriterien bzgl. des patientenbezogenen Nachweises eines PCa bzw. eines csPCa, mit einer PSA-D von $\geq 0,15$ ng/ml x cm³ als Grenzwert für ein positives Testergebnis, sind in *Tabelle 11* aufgeführt.

Testgütekriterien PSA-Dichte						
	PCa insgesamt			csPCa		
	Wert	95%-KI		Wert	95%-KI	
Sensitivität	0.80	0.68	0.89	0.85	0.72	0.94
Spezifität	0.42	0.30	0.55	0.41	0.30	0.52
PPV	0.58	0.47	0.68	0.45	0.35	0.56
NPV	0.68	0.51	0.81	0.82	0.67	0.93
Accuracy	0.61	0.52	0.69	0.57	0.48	0.66

Tabelle 11: Testgütekriterien PSA-Dichte

Die nicht-adjustierte logistische Regressionsanalyse für das Vorhandensein eines PCa als abhängige Variable ergab, bei einem Wert für die PSA-D von $\geq 0,15$ ng/ml x cm³ als positives Testergebnis, eine Odds Ratio von OR = 2,863 mit einem 95%-KI von 1,305 - 6,279 und einem p-Wert von p = 0,0087. Die entsprechenden Werte bzgl. des csPCa lagen für die Odds Ratio bei OR = 3,929 (95%-KI: 1,570 - 9,830) und p = 0,0035.

Die für das Alter und das Prostatavolumen adjustierten Ergebnisse der logistischen Regressionsanalyse lagen bzgl. eines PCa bei OR = 2,274 mit einem 95%-KI von 0,988 - 5,237 und einem p-Wert von p = 0,053. Die analogen Werte für das csPCa wurden mit OR = 3,358 (95%-KI: 1,289 - 8,750) und p = 0,013 berechnet.

Es konnte somit nicht eindeutig nachgewiesen werden, dass bei einer PSA-D von $\geq 0,15$ ng/ml x cm³ die Wahrscheinlichkeit für das Vorhandensein eines PCa signifikant erhöht war, da das entsprechende Signifikanzniveau bzgl. der Odds Ratio mit einem p-Wert von 0,053 knapp nicht erreicht wurde. In Bezug auf ein csPCa wurde das entsprechende Signifikanzniveau mit einem p-Wert von 0,013 erreicht,

somit war im vorliegenden Kollektiv die Wahrscheinlichkeit für csPCa bei einem auffälligen Wert der PSA-D signifikant erhöht.

4.5.3 Prostatavolumen

Das Merkmal Prostatavolumen wurde ebenso einer ROC-Analyse unterzogen. Die berechnete AUC für das Vorliegen eines PCa als Zielgröße lag bei 0,654 mit einem 95%-KI von 0,564 – 0,744. Der optimale Schwellenwert nach dem Youden-Index lag bei 42 ml. Die analogen Werte für das csPCa lagen bei AUC = 0,638 (95%-KI: 0,544 – 0,732), der Schwellenwert lag bei 47 ml.

Die Testgütekriterien bzgl. des patientenbezogenen Nachweises eines PCa bzw. eines csPCa, mit einem Prostatavolumen von ≤ 50 ml als positives Testergebnis, sind in *Tabelle 12* aufgeführt.

Testgütekriterien Prostatavolumen						
	PCa insgesamt			csPCa		
	Wert	95%-KI		Wert	95%-KI	
Sensitivität	0.78	0.66	0.87	0.78	0.65	0.89
Spezifität	0.48	0.36	0.60	0.43	0.33	0.54
PPV	0.58	0.47	0.68	0.43	0.33	0.54
NPV	0.71	0.56	0.83	0.78	0.65	0.89
Accuracy	0.62	0.54	0.70	0.56	0.47	0.64

Tabelle 12: Testgütekriterien Prostatavolumen

Die nicht-adjustierte logistische Regressionsanalyse für das Vorhandensein eines PCa als abhängige Variable ergab bei einem Prostatavolumen von ≤ 50 ml eine Odds Ratio von OR = 3,262, das 95%-KI lag im Bereich von 1,571 – 6,772, der p-Wert wurde mit $p = 0,0015$ berechnet. Die analogen Werte für das csPCa lagen bei OR = 2,797 (95%-KI: 1,277 – 6,128) und bei $p = 0,010$.

Die altersadjustierte logistische Regressionsanalyse ergab für ein PCa als abhängige Variable eine Odds Ratio von OR = 3,545 mit einem 95%-KI von 1,672 – 7,515 und einem p-Wert von $p = 0,00096$. Die entsprechenden Werte für das csPCa lagen bei OR = 3,047 (95%-KI: 1,366 – 6,799) und $p = 0,0065$.

Es konnte somit gezeigt werden, dass bei einem Prostatavolumen von ≤ 50 ml die Wahrscheinlichkeit für den Nachweis sowohl für ein PCa als auch für ein csPCa erhöht war.

4.5.4 PCA3-Score

Die Variable PCA3-Score wurde bzgl. der prädiktiven Wertigkeit auf das Vorliegen eines PCa mittels ROC-Analyse untersucht. Die AUC ergab einen Wert von $AUC = 0,635$ und einem 95%-KI von $0,499 - 0,770$ (s. *Abbildung 28*). Der optimale Schwellenwert nach dem Youden-Index lag bei 23 Punkten. Die analogen Werte

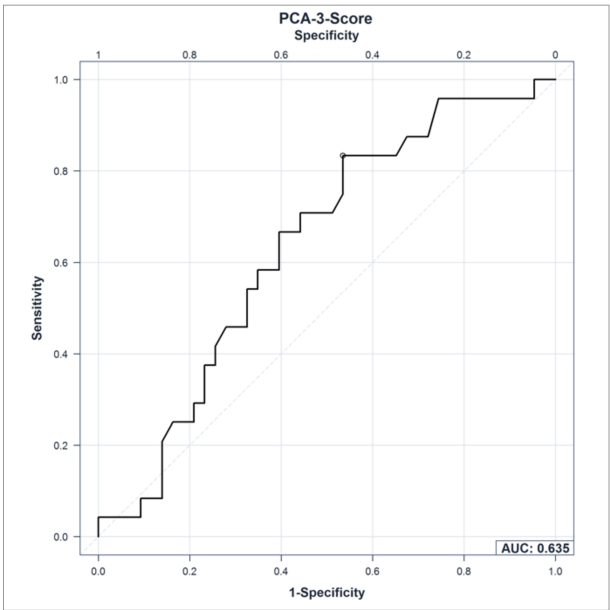


Abbildung 28: ROC-Analyse PCA3-Score

des csPCa wurden mit $AUC = 0,634$ (95%-KI: $0,475 - 0,793$) und einem Schwellenwert von 65 Punkten berechnet.

Die Testgütekriterien bzgl. des patientenbezogenen Nachweises eines PCa bzw. eines csPCa, mit einem PCA3-Score von > 35 Punkten als positives Testresultat, sind in *Tabelle 13* dargestellt.

Testgütekriterien PCA3-Score						
	PCa insgesamt			csPCa		
	Wert	95%-KI		Wert	95%-KI	
Sensitivität	0.71	0.49	0.87	0.60	0.32	0.84
Spezifität	0.56	0.40	0.71	0.48	0.34	0.62
PPV	0.47	0.30	0.65	0.25	0.12	0.42
NPV	0.77	0.59	0.90	0.81	0.63	0.93
Accuracy	0.61	0.49	0.73	0.51	0.38	0.63

Tabelle 13: Testgütekriterien PCA3-Score

Die nicht-adjustierte logistische Regressionsanalyse für das Vorhandensein eines PCa als abhängige Variable ergab, bei einem PCA3-Score von > 35 als positives Testergebnis, eine Odds Ratio von $OR = 3,068$ mit einem 95%-KI von $1,056 - 8,910$ und einem p-Wert von $p = 0,039$. Die entsprechenden Werte bzgl. des csPCa lagen für die Odds Ratio bei $OR = 1,389$ (95%-KI: $0,432 - 4,464$) und $p = 0,58$. Die für das Alter und das Prostatavolumen adjustierten Ergebnisse der logistischen Regressionsanalyse lagen bzgl. eines PCa bei $OR = 3,409$ mit einem 95%-KI von $1,034 - 11,233$ und einem p-Wert von $p = 0,044$. Die analogen Werte für das csPCa wurden mit $OR = 1,206$ (95%-KI: $0,346 - 4,208$) und $p = 0,77$ berechnet.

Es wurde einerseits gezeigt, dass bei einem PCA3-Score von > 35 Punkten die Wahrscheinlichkeit für ein PCa erhöht war. Andererseits lag die OR für ein csPCa nicht signifikant über 1, daher konnte eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für ein csPCa bei einem entsprechenden PCA3-Wert am untersuchten Kollektiv nicht nachgewiesen werden.

4.5.5 Negative Prostatabiopsie in der Patientenanamnese

Es wurde weiterhin untersucht, inwiefern eine in der Vergangenheit durchgeführte negative Prostatabiopsie eine prädiktive Wertigkeit bzgl. eines PCa bzw. eines csPCa aufweist. Dafür wurden die Testgütekriterien berechnet. Eine Anzahl an negativen Vorbiopsien von $n > 0$ wurde als positives Testergebnis gewertet. Die Ergebnisse sind in *Tabelle 14* aufgeführt.

Testgütekriterien Status Vorbiopsie						
	PCa insgesamt			csPCa		
	Wert	95%-KI		Wert	95%-KI	
Sensitivität	0.36	0.25	0.48	0.32	0.20	0.46
Spezifität	0.35	0.24	0.46	0.38	0.28	0.48
PPV	0.33	0.23	0.44	0.22	0.13	0.32
NPV	0.38	0.27	0.50	0.51	0.39	0.63
Accuracy	0.35	0.28	0.43	0.36	0.28	0.44

Tabelle 14: Testgütekriterien Status Vorbiopsie

Ferner wurde eine logistische Regressionsanalyse für ein PCa bzw. eine csPCa als abhängige Variable und einem positiven Vorbiopsie-Status als unabhängige Variable durchgeführt. Die nicht-adjustierte Analyse für ein PCa ergab eine Odds Ratio von $OR = 0,299$, das 95%-KI lag im Bereich von $0,154 - 0,580$, der p-Wert wurde mit $p = 0,00036$ berechnet. Die analogen Werte für das csPCa lagen bei $OR = 0,289$ (95%-KI: $0,143 - 0,585$) und bei $p = 0,00056$.

Die alters- und prostatavolumenadjustierte logistische Regressionsanalyse ergab für ein PCa eine Odds Ratio von $OR = 0,356$ mit einem 95%-KI von $0,171 - 0,742$ und einem p-Wert von $p = 0,0058$. Die entsprechenden Werte für das csPCa lagen bei $OR = 0,310$ (95%-KI: $0,143 - 0,668$) und $p = 0,0028$.

Es wurde somit gezeigt, dass bei einer negativem Biopsie im Vorfeld die Wahrscheinlichkeit sowohl für ein PCa als auch ein csPCa signifikant erniedrigt war.

4.5.6 Alter

Die prädiktive Aussagekraft des Alters auf die Zielgröße PCa bzw. csPCa wurde mittels ROC-Analyse untersucht. Die AUC für ein PCa wurde mit $AUC = 0,542$ und einem 95%-KI von $0,450 - 0,634$ berechnet. Für das csPCa lag der Wert bei $AUC = 0,534$ (95%-KI: $0,441 - 0,628$).

Ferner wurde eine logistische Regressionsanalyse durchgeführt. Für ein PCa als abhängige Variable ergab sich eine Odds Ratio von $OR = 1,163$ mit einem 95%-KI von $0,843 - 1,604$ und einem p-Wert von $p = 0,36$. Die analogen Werte für die abhängige Variable csPCa lagen bei $OR = 1,192$ ($0,848 - 1,677$) und $p = 0,31$.

Es konnte somit im untersuchten Kollektiv kein signifikanter Zusammenhang zwischen Alter und der Wahrscheinlichkeit für ein PC bzw. csPCa nachgewiesen werden.

4.5.7 BMI

Der Einfluss des BMI auf die Wahrscheinlichkeit des Nachweises eines PCa bzw. eines csPCa wurde mittels ROC-Analyse und logistischer Regressionsanalyse untersucht. Die Berechnung der AUC mit einem PCa als Zielgröße ergab einen Wert von $AUC = 0,495$ (95%-KI: $0,401 - 0,589$). Für ein csPCa als Zielgröße wurde ein Wert von $AUC = 0,564$ (95%-KI: $0,466 - 0,662$) berechnet.

In der nicht-adjustierten logistischen Regressionsanalyse für ein PCa als abhängige Variable wurde eine Odds Ratio von $OR = 0,960$ (95%-KI: $0,696 - 1,326$) und ein p-Wert von $p = 0,81$ berechnet. Die analogen Werte für das csPCa lagen bei $OR = 1,216$ (95%-KI: $0,869 - 1,701$) bzw. bei $p = 0,25$.

Die für Alter und Prostatavolumen adjustierten Ergebnisse der logistischen Regressionsanalyse ergaben bzgl. eines PCa einen Wert der Odds Ratio von $OR = 1,198$ (95%-KI: $0,837 - 1,714$) und einen p-Wert von $p = 0,32$. Die analogen Werte für ein csPCa lagen bei $OR = 1,526$ mit einer 95%-KI von $1,048 - 2,226$ und einem p-Wert von $p = 0,028$.

Es konnte kein Zusammenhang zwischen BMI und dem Nachweis eines PCa nachgewiesen werden. Bei Betrachtung der abhängigen Variable csPCa zeigte sich allerdings eine erhöhte Wahrscheinlichkeit mit steigendem BMI für das Vorliegen eines klinisch signifikanten Prostatakarzinoms.

4.5.8 Zuweisende Ärzte

Wie in Abschnitt 4.1.4 beschrieben, erfolgte die Zuführung der Patienten in 19,6% der Fälle über die Sprechstunde der urologischen Klinik München-Planegg (UKMP) und in den übrigen 80,4% über externe Ärzte. Es wurde der Einfluss der rekrutierenden Ärzte auf die Wahrscheinlichkeit von Outcome I (PCa) bzw. das Outcome II (csPCa) untersucht. Dazu wurden die Testgütekriterien berechnet, die Zuführung über die UKMP wurde dabei als positives Testergebnis gewertet und Outcome I bzw. Outcome II als zugrundeliegender Zustand. Die Ergebnisse sind in *Tabelle 15* dargestellt.

Testgütekriterien „Zuweisung via UKMP“						
	PCa insgesamt			csPCa		
	Wert	95%-KI		Wert	95%-KI	
Sensitivität	0.12	0.06	0.22	0.11	0.04	0.23
Spezifität	0.74	0.63	0.83	0.76	0.66	0.84
PPV	0.30	0.15	0.49	0.20	0.08	0.39
NPV	0.49	0.40	0.58	0.62	0.53	0.70
Accuracy	0.45	0.37	0.53	0.54	0.45	0.62

Tabelle 15: Testgütekriterien „Zuweisung via UKMP“

Die nicht-adjustierte logistische Regressionsanalyse für das Vorhandensein eines PCa als abhängige Variable und einer Zuführung des Patienten über die UKMP als unabhängige Variable ergab eine Odds Ratio von $OR = 0,408$ mit einem 95%-KI von $0,173 - 0,962$ und einem p-Wert von $p = 0,040$. Die entsprechenden Werte bzgl. des csPCa lagen für die Odds Ratio bei $OR = 0,404$ (95%-KI: $0,154 - 1,062$) und $p = 0,066$. Die für das Alter und das Prostatavolumen adjustierten Ergebnisse der logistischen Regressionsanalyse lagen bzgl. eines PCa bei $OR = 0,344$ mit einem 95%-KI von $0,132 - 0,841$ und einem p-Wert von $p = 0,020$. Die analogen Werte für das csPCa wurden mit $OR = 0,318$ (95%-KI: $0,114 - 0,892$) und $p = 0,029$ berechnet. Es konnte somit gezeigt werden, dass bei einer Selektion der Patienten über die UKMP die Wahrscheinlichkeit sowohl für ein PCa als auch für ein csPCa geringer war, als bei Selektion der Patienten über externe Ärzte.

Bei Betrachtung der patientenbezogenen Detektionsraten zeigte sich bei den extern zugeführten Patienten eine höhere DR als bei den über die UKMP selektionierten Patienten. Statistische Signifikanz konnte nur bei Betrachtung der kombinierten DR von SWE-gesteuerter und systematischer Biopsie nachgewiesen werden mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $p = 0,043$. Die Gegenüberstellung der DR der beiden Gruppen ist *Tabelle 16* zu entnehmen.

Detektionsraten nach Zuweiser					
	Verfahren	externe Zuweiser	UKMP	Differenz	p-Wert
PCa total	systematische Bx	48.8%	30.0%	18,8%	0.069
	SWE-Bx	13.8%	6.7%	7,1%	0.37
	Kombination	51.2%	30.0%	21,2%	0.043
csPCa	systematische Bx	36.6%	20.0%	16,6%	0.13
	SWE-Bx	11.4%	3.3%	8,1%	0.31
	Kombination	38.2%	20.0%	18,2%	0.086

Tabelle 16: DR nach Zuweiser

4.5.9 Operateur

Zu Beurteilung des Einflusses des Operators auf das Outcome wurden die DR der Operateure verglichen. Aufgrund der relativ geringen Fallzahlen von Operateur (OP) 1 (n = 9) und Operateur 3 (n = 10) wurden ausschließlich Operateur 2 (n = 83) und Operateur 4 (n = 51) betrachtet. Die Ergebnisse sind in *Tabelle 17* dargestellt.

Detektionsraten nach Operateur					
	Verfahren	OP 2	OP 4	Differenz	p-Wert
PCa total	systematische Bx	44.6%	39.2%	5.4%	0.67
	SWE-Bx	15.7%	3.9%	11.8%	0.070
	Kombination	45.8%	39.2%	6.6%	0.57
csPCa	systematische Bx	34.9%	23.5%	11.4%	0.23
	SWE-Bx	14.5%	2.0%	12.5%	0.038
	Kombination	36.1%	23.5%	12.6%	0.18

Tabelle 17: DR nach Operateur

Es zeigte sich ein Unterschied der DR zwischen den beiden Operateuren bei den SWE-gesteuerten Biopsien, statistische Signifikanz mit einem p-Wert von $p = 0,038$ konnte aber nur bzgl. der Detektion eines csPCa festgestellt werden. Hinsichtlich der DR der systematischen Biopsien oder der Gesamt-DR gab es keine signifikanten Unterschiede.

4.5.10 Korrelation verschiedener Merkmale im Vergleich

Vergleich mittels Korrelationsmatrix

Die Korrelation einzelner Merkmale untereinander sowie mit dem Gleason-Score der Biopsie wurde mit Hilfe des Spearman'schen Korrelationskoeffizienten (r) berechnet. Die Ergebnisse sind in *Abbildung 29* dargestellt.



Abbildung 29: Korrelationsmatrix

Die Korrelation des Gleason-Score mit den Merkmalen PSA-Quotient und PSA-Dichte war mit Werten von $r = -0,37$ bzw. $r = 0,36$ am stärksten ausgeprägt. Die entsprechenden p-Werte lagen jeweils bei $p < 0,0001$.

Die Korrelation des Gleason-Score mit dem PCA3-Score war mit $r = 0,25$ schwächer ausgeprägt, mit einem p-Wert von $p = 0,038$ war aber auch diese Korrelation statistisch signifikant.

Die Korrelationen mit dem Prostatavolumen lag bei $r = -0,22$. Der entsprechende p-Wert wurde mit $p = 0,0079$ berechnet, somit lag auch hier ein statistisch signifikantes Ergebnis vor.

Die Korrelation von Gesamt-PSA-Wert und Gleason-Score war mit einem Wert von $r = 0,16$ geringer ausgeprägt. Der p-Wert wurde mit $p = 0,057$ berechnet, das Ergebnis ist somit nicht als statistisch signifikant zu betrachten.

Die Korrelation der Variablen DRU und Gleason-Score wurde mit Hilfe des Rangkorrelationskoeffizienten Kendalls Tau (τ) untersucht. Es wurde hierbei ein Wert von $\tau = -0,01666$ berechnet, der zugehörige p-Wert lag bei $p = 0,836$. Es konnte somit keine Korrelation zwischen dem Tastbefund und dem Gleason-Score festgestellt werden.

Vergleich der ROC-Analysen

Die höchsten Korrelation für Gleason-Score und PSA-Q bzw. PSA-D spiegeln sich auch in den jeweiligen AUC-Werten wider:

Diese lagen für die PSA-Dichte bzgl. aller PCa und der csPCa mit Werten von $AUC_{PCa} = 0,685$ bzw. $AUC_{csPCa} = 0,740$ am höchsten.

Dann folgten die jeweiligen Werte für den PSA-Quotienten mit $AUC_{PCa} = 0,685$ bzw. $AUC_{csPCa} = 0,704$.

Das Prostatavolumen lag mit Werten von $AUC_{PCa} = 0,654$ bzw. $AUC_{csPCa} = 0,638$ darunter.

Dann folgten die Werte für den PCA-3-Score mit Werten $AUC_{PCa} = 0,635$ bzw. $AUC_{csPCa} = 0,634$.

Die niedrigsten Werte wurden für den Gesamt-PSA-Wert berechnet mit Werten von $AUC_{PCa} = 0,535$ bzw. $AUC_{csPCa} = 0,622$.

Die Ergebnisse für das PCa und das csPCa sind in *Abbildung 30* bzw. in *Abbildung 31* in dargestellt.

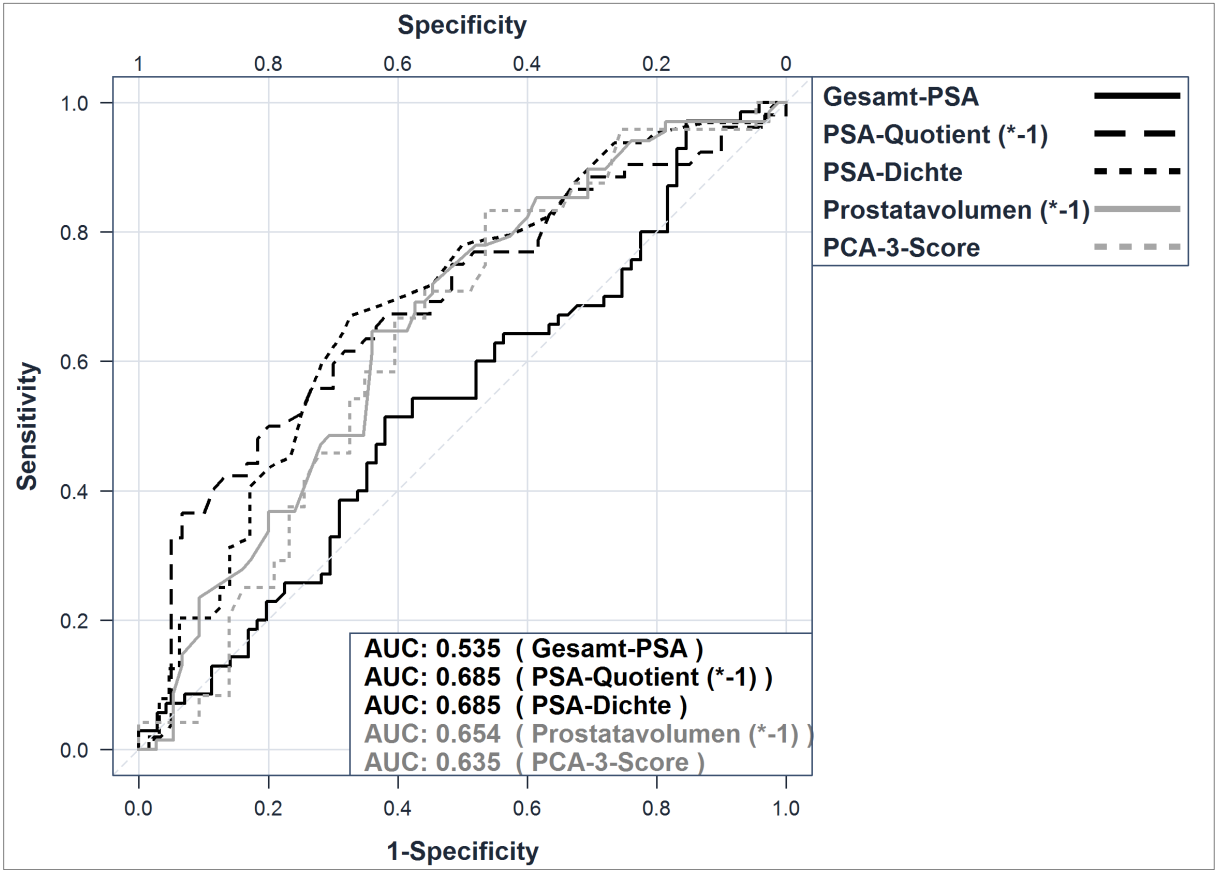


Abbildung 30: Vergleich ROC-Analysen für alle PCa

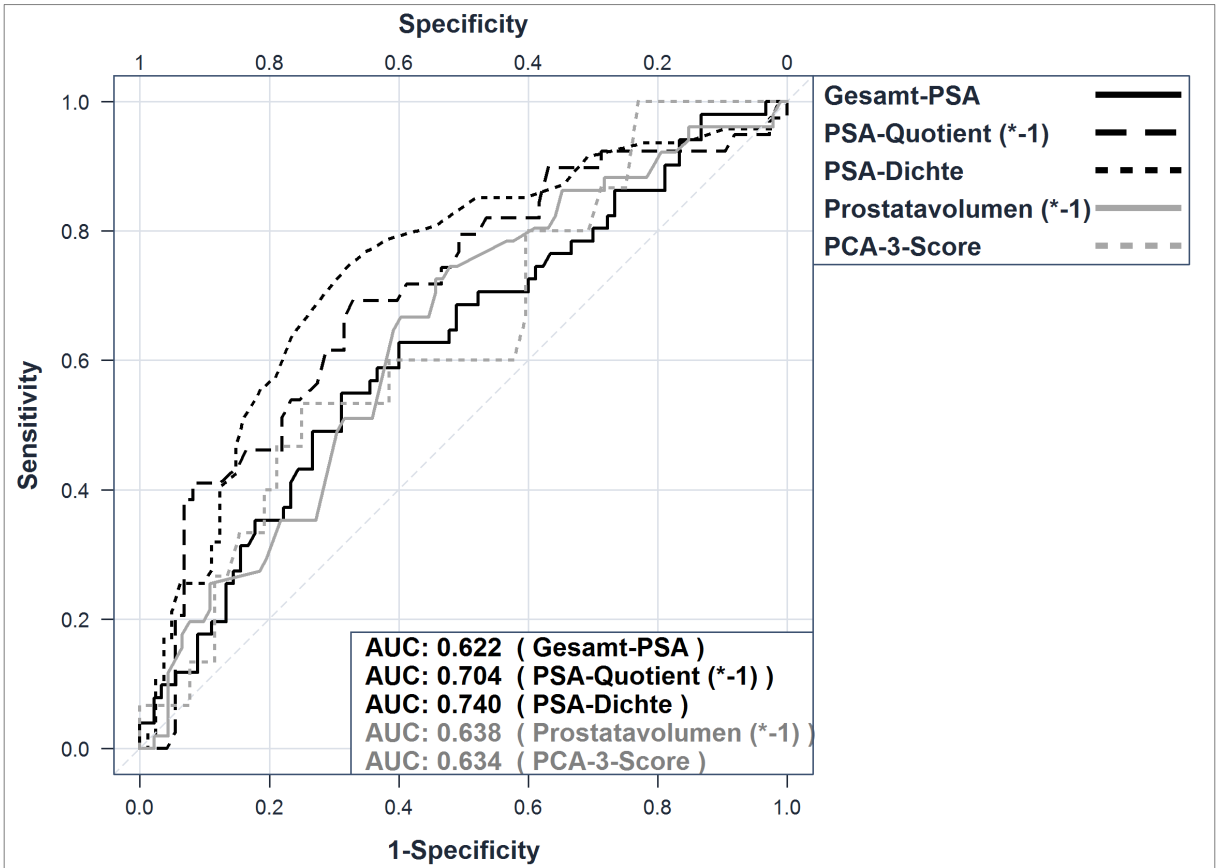


Abbildung 31: Vergleich ROC-Analysen für csPCa

4.6 Zusammenhang von Ergebnis des Index-Tests mit einem Karzinomnachweis sowie Einfluss begleitender Faktoren

Logistische Regressionsanalyse

Im folgenden Abschnitt wurde die Wahrscheinlichkeit von Outcome I (Nachweis eines Prostatakarzinom) und Outcome II (Nachweis eines klinisch signifikanten Prostatakarzinoms) in Abhängigkeit des Ergebnisses des Index-Tests, also der SWE, untersucht. Dazu wurde eine logistische Regressionsanalyse durchgeführt: Als abhängige Variable wurde das Ergebnis der systematischen Biopsie betrachtet, als unabhängige Variable das Ergebnis (positiv oder negativ) der SWE.

Bzgl. Outcome I wurde in der nicht-adjustierten logistischen Regressionsanalyse eine Odds Ratio von $OR = 0,993$ berechnet, das 95%-KI lag im Bereich von $0,510 - 1,935$. Der p-Wert lag bei einem Wert von $p = 0,98$.

Die analogen Werte für das csPCa (Outcome II) lagen bei $OR = 0,922$ mit einem 95%-KI von $0,459 - 1,852$ und einem p-Wert von $p = 0,82$.

Des Weiteren wurden in der logistischen Regressionsanalyse der Einfluss begleitender Faktoren näher untersucht und eine Adjustierung nach folgenden Variablen vorgenommen:

- Alter
- Tastbefund
- PSA-Wert
- PSA-Quotient
- PSA-Dichte
- PCA3-Score
- Vorangegangene Biopsie
- Prostatavolumen
- Body Mass Index

Die Ergebnisse sind in *Tabelle 18* dargestellt.

Odds Ratio der unabhängigen Variable „Ergebnis der diagnostischen SWE“ , dargestellt nach Outcome								
Adjustierte Variable	Outcome I (PCa)				Outcome II (csPCa)			
	OR	95%-KI		p-Wert	OR	95%-KI		p-Wert
keine Adjustierung	0.993	0.510	1.935	0.98	0.922	0.459	1.852	0.82
Alter	0.945	0.480	1.860	0.87	0.869	0.428	1.764	0.70
Tastbefund	1.083	0.519	2.259	0.83	0.842	0.386	1.837	0.67
Gesamt-PSA	1.051	0.527	2.095	0.89	0.948	0.456	1.968	0.89
PSA-Quotient	0.934	0.420	2.080	0.87	0.821	0.358	1.881	0.64
PSA-Dichte	1.562	0.731	3.334	0.25	1.489	0.654	3.389	0.34
PCA3-Score	0.879	0.299	2.589	0.82	0.901	0.260	3.125	0.87
Status Vorbiopsie	1.170	0.578	2.368	0.66	1.079	0.518	2.244	0.84
Prostatavolumen	1.330	0.641	2.759	0.44	1.175	0.556	2.484	0.67
Body-Mass-Index	1.035	0.527	2.032	0.92	0.872	0.430	1.768	0.70

Tabelle 18: Odds Ratio für PCa und csPCa je nach Ergebnis der SWE

Es konnte somit nicht nachgewiesen werden, dass bei einem positiven Ergebnis der SWE die Wahrscheinlichkeit für das Vorhandensein eines PCa bzw. eines csPCa erhöht ist. Ein Einfluss begleitender Faktoren auf diese Wahrscheinlichkeit konnte ebenfalls nicht gezeigt werden.

Korrelationsanalyse

Zudem wurde eine Korrelationsanalyse durchgeführt. Dabei wurde für die Gruppe der SWE-positiven und SWE-negativen Patienten jeweils getrennt die Korrelation von Gleason-Score und der Variablen Gesamt-PSA-Wert, PSA-Quotient, PSA-Dichte, PCA3-Score und Prostataavolumen mittels des Spearman'schen Korrelationskoeffizienten berechnet und gegenüber gestellt. Die Ergebnisse der jeweiligen Werte von r sind in *Abbildung 32* und *Abbildung 33* dargestellt.

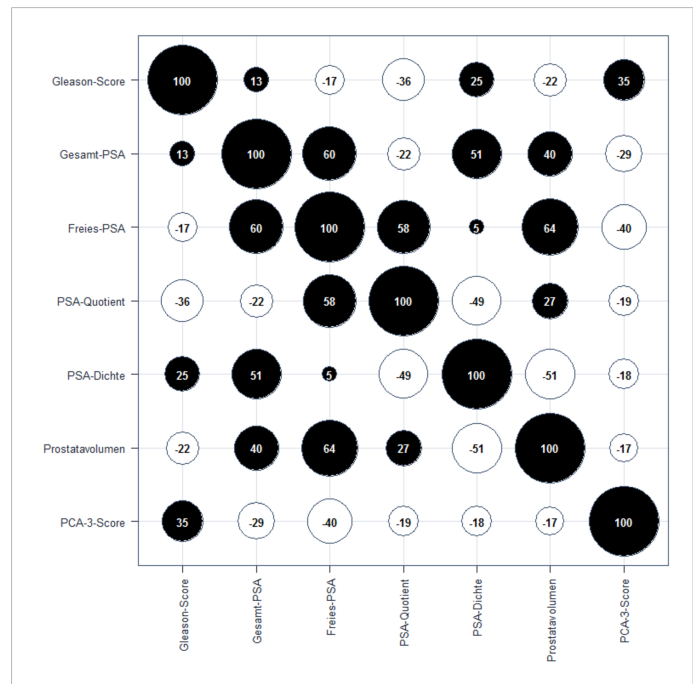


Abbildung 32:
Korrelationsmatrix der SWE-positiven Patienten

Die Tabelle auf der folgenden Seite stellt die jeweiligen Werte des Spearman'schen Korrelationskoeffizienten (r) für die Korrelation von Gesamt-PSA-Wert, PSA-Quotient, PSA-Dichte, Prostataavolumen und PCA3-Score mit dem Gleason-Score der beiden Gruppen direkt gegenüber und vergleicht diese mit den Werten für das gesamte Studienkollektiv (siehe *Tabelle 19*).

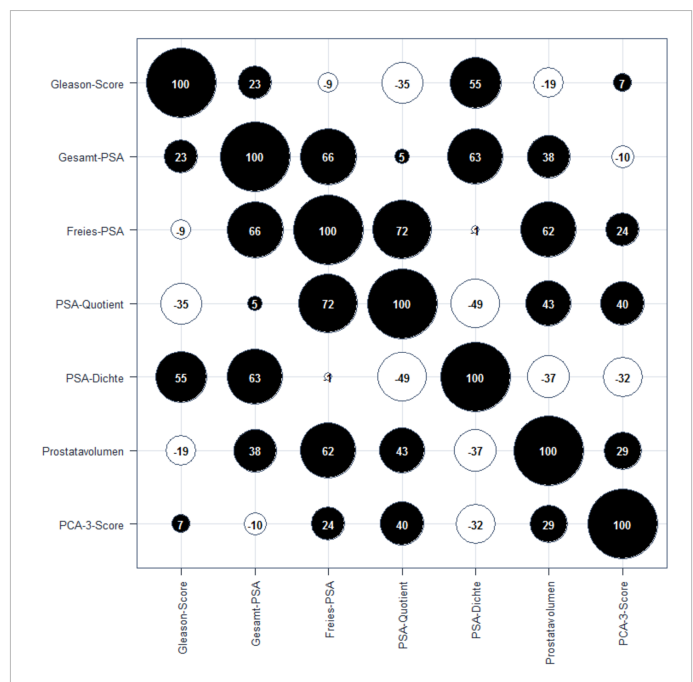


Abbildung 33:
Korrelationsmatrix der SWE-negativen Patienten

Korrelationskoeffizienten (für Gesamtkollektiv und nach SWE-Befund)							
	Variable	Alle Patienten	<i>p</i> -Wert	SWE-positiv	<i>p</i> -Wert	SWE-negativ	<i>p</i> -Wert
Korrelationskoeffizient (r) der Variablen 1 – 5 mit dem Gleason-Score	1: Gesamt-PSA	0.16	0.057	0.13	0.22	0.23	0.10
	2: PSA-Quotient	-0.37	< 0.0001	-0.36	0.002	-0.35	0.028
	3: PSA-Dichte	0.36	< 0.0001	0.25	0.021	0.55	< 0.0001
	4: Prostata-volumen	-0.22	0.0079	-0.22	0.034	-0.19	0.2
	5: PCA3-Score	0.25	0.038	0.35	0.017	0.074	0.75

Tabelle 19: Vergleich der Korrelationskoeffizienten

Tabelle 20 stellt die Werte der Spearman'schen Korrelationskoeffizienten (r) der beiden Gruppen gegenüber und zeigt die Differenz der jeweiligen Werte. Der mittels Bootstrap-Verfahren berechnete zugehörige p-Wert gibt an, ob der Unterschied statistisch signifikant ist.

Unterschiede der Korrelationskoeffizienten (nach SWE-Befund)					
		SWE-positive Patienten	SWE-negative Patienten	Differenz Δr	p-Wert
Korrelationskoeffizient (r) der Variablen 1 – 5 mit dem Gleason-Score	1: Gesamt-PSA	0.131	0.23	-0.099	0.58
	2: PSA-Quotient	-0.359	-0.347	-0.012	0.95
	3: PSA-Dichte	0.252	0.549	-0.296	0.055
	4: Prostata-volumen	-0.218	-0.187	-0.032	0.86
	5: PCA3-Score	0.351	0.074	0.278	0.30

Tabelle 20: Unterschiede der Korrelationskoeffizienten

Der Gesamt-PSA-Wert zeigte weder für das gesamte Studienkollektiv, noch für eine der beiden Gruppen eine signifikante Korrelation mit dem Gleason-Score.

Die Variablen PSA-Quotient und Prostatavolumen zeigten für das gesamte Kollektiv und für beide Gruppen nahezu gleiche Werte des Korrelationskoeffizienten.

Die PSA-Dichte zeigte in der Gruppe der SWE-negativen Personen mit einem Wert von $r = 0,549$ eine stärkere Korrelation als in der Gruppe der SWE-positiven Personen ($r = 0,252$). Der entsprechende p-Wert der Differenz $\Delta r = 0,296$ wurde mit $p = 0,055$ berechnet. In beiden Gruppen besteht somit eine Korrelation von PSA-Dichte und Gleason-Score; in der Gruppe mit unauffälligem SWE-Befund ist diese Korrelation tendenziell stärker ausgeprägt, statistische Signifikanz wurde allerdings nicht erreicht.

Der auffälligste Unterschied zeigte sich bzgl. der Variable PCA3-Score. In der Gruppe der SWE-positiven Personen ergab sich ein Wert von $r = 0,351$, der zugehörige p-Wert wurde mit $p = 0,017$ berechnet. In der Gruppe der SWE-negativen Personen zeigte sich mit einem Wert von $r = 0,074$ und $p = 0,75$ keine Korrelation. Der Unterschied der beiden Werte wurde mit $\Delta r = 0,278$ berechnet, der zugehörige p-Wert lag bei $p = 0,30$.

Somit war in der Gruppe der SWE-positiven Studienteilnehmer eine Korrelation zwischen PCA3-Score und Gleason-Score nachweisbar, in der Gruppe mit negativem Befund in der SWE hingegen nicht. Dieser Unterschied war allerdings statistisch nicht signifikant, da mit einem p-Wert von $p = 0,30$ das entsprechende Signifikanzniveau nicht erreicht wurde.

Die Korrelation von DRU-Befund und Gleason-Score wurde, analog Punkt 4.5.10, mit Hilfe des Rangkorrelationskoeffizienten Kendalls Tau (τ) untersucht.

Für die Gruppe der SWE-positiven Studienteilnehmer wurde ein Wert von $\tau = 0,0069$ berechnet, der zugehörige p-Wert lag bei $p = 0,9444$. Der analoge Werte für die SWE-negativen Teilnehmer lag bei $\tau = -0,0709$, der zugehörige p-Wert wurde mit $p = 0,6194$ berechnet.

Es konnte somit für keine der beiden Gruppen eine Korrelation zwischen dem Tastbefund und dem Gleason-Score festgestellt werden.

5 Diskussion

5.1 Zusammenfassung und Bewertung der Ergebnisse

5.1.1 Betrachtung von patientenspezifischen Merkmalen und Einschlusskriterien

Im hier untersuchten Studienkollektiv lag das mediane Alter bei 66,4 Jahren, die Altersverteilung entsprach annähernd einer Normalverteilung. Das mediane Erkrankungsalter für ein Prostatakarzinom im Jahr 2012 lag in Deutschland bei 71 Lebensjahren (1). Der BMI der untersuchten Studienteilnehmer lag im Median bei 26,1 kg/m². Der mediane BMI der männlichen erwachsenen bundesdeutschen Bevölkerung bis einschließlich 79 Jahre liegt bei 26,7 kg/m², in der Altersgruppe von 60 – 69 Jahren bei 28,1 kg/m² und in der Altersgruppe von 70 – 79 Jahren bei 27,8 kg/m² (162). 96% der Patienten hatten einen ASA-Score von ≤ 2 . Die o.g. patientenspezifischen Merkmale lagen somit, insbesondere bzgl. der Altersverteilung, in einem für eine derartige Untersuchung erwartbaren Bereich.

Etwa 30% der untersuchten Patienten wiesen einen suspekten Tastbefund der Prostata auf. Im Rahmen der europäischen Prostatakarzinom-Screeningstudie („ERSPC-Trial“) zeigte sich am Patientenkollektiv aus Rotterdam, dass bei Probanden die einen PSA-Wert von $\geq 3,0$ ng/ml hatten, und bei denen somit eine Indikation zur Biopsie bestand, 26,3% der Patienten einen suspekten Tastbefund im Rahmen der ersten Screening-Visite aufwiesen. Bei der 2. und 3. Visite lagen die Werte bei 21,6% bzw. 28,2% (112). Der im Rahmen unserer Studie erhobene Wert von 31,2% lag somit im zu erwartenden Bereich. Der tendenziell etwas höhere Wert in unserem Kollektiv kann möglicherweise auch dadurch erklärt werden, dass, im Gegensatz zur o.g. Screening-Studie, ein alleiniger auffälliger Tastbefund bereits als Einschlusskriterium ausreichend war.

Das mediane Prostatavolumen im Studienkollektiv lag bei 42 ml. Im Rahmen einer epidemiologischen Longitudinal-Studie („Krimpen-study“) aus dem Jahr 2007 (163) wurde an 1439 Männern u.a. das Prostatavolumen mittels TRUS bestimmt. In

der Altersgruppe von 60 – 69 Jahren lag das mediane Prostatavolumen bei etwa 32 ml, in der Gruppe ab 70 Jahren bei knapp 40 ml. Somit lag auch der bei unserer Studie erhobene durchschnittliche Wert des Prostatavolumens im Bereich dessen, was zu erwarten war.

Bzgl. des PSA-Wertes und seiner Derivate PSA-Q und PSA-D zeigte sich im untersuchten Kollektiv, dass diese im Median im auffälligen Bereich lagen. Der mediane Gesamt-PSA lag bei 8,09 ng/ml (Norm $\leq 4,0$ ng/ml), der PSA-Q bei 14,8% (Norm $> 25\%$) und die PSA-D bei 0,185 ng/ml x cm³ (Norm $< 0,15$ ng/ml x cm³). Da es sich hier nicht um eine Stichprobe aus der Bevölkerung handelte, sondern um eine Gruppe mit erhöhtem Verdacht auf ein PCa, und da diese Parameter bei Auffälligkeiten als Einschlusskriterien für die Studie dienten, sind die o.g. Werte im Rahmen der Studie ebenfalls zu erwarten.

Das Gleiche gilt für den PCA3-Score: auch dieser war bei Auffälligkeiten ein Einschlusskriterium in die Studie. Der mediane Wert in der Untersuchung lag bei 40 Punkten und somit über dem Grenzwert von > 35 Punkten.

Bei insgesamt 22 Patienten wurden eine im Vorfeld durchgeführte Bildgebung wie MRT und Histoscanning berücksichtigt, bei 8 Patienten wurden Auffälligkeiten im konventionellen TRUS gezielt biopsiert. Aufgrund der geringen Fallzahlen ist zu diesen Modalitäten keine weitere Aussage möglich bzw. ein nennenswerter Einfluss dieser auf den Vergleich von SWE-gestützter Biopsie und systematischer Biopsie sehr unwahrscheinlich.

5.1.2 Interpretation der Biopsie-Ergebnisse und Überprüfung der Nullhypothesen

Das untersuchte Studienkollektiv bestand zu gut 50% aus Patienten mit einer Erst-Biopsie und zu knapp 50% aus Patienten mit einer Re-Biopsie. Dabei wurde in insgesamt 47,1% der Fälle ein PCa und in 34,6% der Fälle ein csPCa nachgewiesen.

Im Rahmen der systematischen Biopsie lag die DR der PCa bei 45,1% und die der csPCa bei 33,3%.

Für eine 12-fach-Biopsie ist im Rahmen einer systematischen, TRUS-gesteuerten Erstbiopsie in etwa eine DR von 40% zu erwarten (35), wobei sich die Werte in einer Bandbreite von etwa 25% (25) bis 55% (101) bewegen. Für Re-Biopsien im Rahmen einer TRUS-gestützten systematischen Biopsie ist eine DR von etwa 10 – 35% zu erwarten (35).

Wie bereits unter 2.3.6 erörtert, ist die Definition eines csPCa nicht immer einheitlich: Manche Autoren definieren jegliches Gleason-6-PCa als nicht-signifikant, andere berücksichtigen auch den PSA-Wert und / oder die Länge bzw. die Anzahl der positiven Biopsiezylinder.

Bzgl. eines csPCa berichten Porpiglia et al. von einer DR von 18,1% im Rahmen einer systematischen Erstbiopsie bei einer Gesamt-DR von 29,5% (107). Pokorny et al. haben unter vergleichbaren Bedingungen eine DR an csPCa von 35,4% bei einer Gesamt-DR von 56,5% festgestellt (101). Bei einer Untersuchung von Filson et al. an einem gemischten Kollektiv von Erst- und Re-Biopsien lagen die Ergebnisse dazwischen, mit einer DR für ein csPCa von etwa 30% (105) und einer Gesamt-DR von 55,5%.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass die DR der systematischen Biopsien sowohl für jegliche PCa, als auch für csPCa, konform mit denen anderer Arbeitsgruppen sind.

Folgende Nullhypothesen sollten mit Hilfe der durchgeführte Studie überprüft werden:

Nullhypothese I:

„Die patientenbezogene DR an Prostatakarzinomen kann durch den Einsatz der SWE *nicht* erhöht werden.“

Nullhypothese II:

„Die DR an Prostatakarzinomen je Biopsiezylinder ist bei Verwendung der SWE *genauso hoch*, wie bei systematisch entnommenen Biopsien.“

Bei Betrachtung der Kombination von SWE-gesteuerter und systematischer Biopsie wurde eine Zunahme der DR um 2,0% festgestellt, der Unterschied war nicht signifikant ($p = 0,59$). Das gleiche gilt für die Detektion des csPCa: Hier wurde die DR bei Hinzunahme der SWE um 1,3% gesteigert, der p-Wert lag bei $p = 0,55$. Die jeweiligen Unterschiede können somit durch den Zufall plausibel erklärt werden.

Ein begrenzter Anstieg der DR war im Rahmen des Studiendesigns ohnehin zu erwarten, da durch Anwendung der SWE bei den SWE-positiven Patienten prinzipiell mehr Biopsien durchgeführt wurden. Der Mittelwert der entnommenen Biopsien lag bei den systematischen Biopsien bei ca. 9,5 je Patient und beim kombinierten Verfahren bei ca. 11,1. Nur 12,5% der Patienten erhielten mehr als 3 zusätzliche Biopsien. Eichler et al. (34) hatten in einer Metaanalyse errechnet, dass durch Steigerung von 12 auf 18 - 22 Biopsien, die DR um 17% ansteigt. Bei Annahme eines linearen Zusammenhangs zwischen Biopsiezahl und DR wäre dies ein Zunahme um ca. 2,1% je zusätzlicher Biopsie. Wenn man diese Zahl auf unsere Studie überträgt, so wäre bei einem linearen Zusammenhang mit einem Anstieg der DR im Bereich von ca. 3,4% zu rechnen. Die DR stieg in unserer Studie um insgesamt 2% an, was unterhalb dieser Schätzung liegt. Laut Eichler (34) ist die Einbeziehung von zusätzlichen lateralen Biopsien bei einer 12-fach Biopsie genauso effektiv wie die Entnahme von 18 - 22 Biopsien die anstelle der lateralen, zentrale Biopsien enthalten. Daraus kann man ableiten, dass nicht nur die Anzahl sondern auch die Lokalisation von Biopsien einen großen Einfluss auf die zu erwartende DR haben. Es lässt sich also festhalten, dass eine zuverlässige Schätzung der Steigerung der DR durch zusätzliche Biopsien sehr schwierig ist und dass im vorliegenden Fall der zu erwartende Wert zwar größer als 0, aber unterhalb des linear geschätzten Wertes von 3,4% angenommen werden kann. Somit kann der festgestellte Wert von 2,0% durch die gesteigerte Anzahl der Biopsien plausibel erklärt werden.

Zusammenfassend lässt sich also feststellen, dass die Nullhypothese I nicht widerlegt werden konnte und daher akzeptiert werden muss.

Die zylinderbezogene DR lag insgesamt bei 13,1%, bei der systematischen Biopsie bei 13,3% und bei der SWE-gesteuerten Biopsie bei 11,4%. Auffallend hierbei ist, dass die Zylinder der SWE-gesteuerten Biopsie tendenziell eine geringere DR aufwiesen als die der systematischen Biopsie, wobei der Unterschied mit einem p-Wert von $p = 0,49$ nicht signifikant ist, und somit durch den Zufall plausibel erklärt werden kann.

Die Überprüfung der Nullhypothese II zeigt also, dass diese nicht widerlegt werden konnte und daher ebenfalls akzeptiert werden muss.

Aufgrund der hier angewandten Definition des csPCa mit Berücksichtigung der Anzahl der positiven Zylinder je Patient ist eine zylinderbezogene Berechnung der DR für das csPCa nicht möglich. Bei Betrachtung der Verteilung der Gleason-Scores (GS) je SWE-gesteuertem Zylinder (s. Abb. 23) zeigt sich, dass am häufigsten ein GS 6 (8/27 Zylindern) detektiert wurde und dass hochaggressive PCa mit einem GS 8 oder 9 ebenfalls in genau 8/27 Fällen vorkamen. Die Verteilung der verschiedenen GS je Zylinder ist somit relativ homogen und zeigt keine Hinweise dafür, dass mit Hilfe der SWE vermehrt hochaggressive PCa detektiert werden könnten.

Es konnten auch keine unterschiedlichen DR im Vergleich der beiden Methoden in den verschiedenen Regionen nachgewiesen werden (s. Tab. 4). Zudem zeigte sich in 89,4% ein übereinstimmender Befund zwischen systematischer und SWE-gesteuerter Biopsie an den korrespondierenden Lokalisationen bzgl. des Nachweises eines PCa (s. Tab. 5). Bei Betrachtung der Übereinstimmung des jeweiligen GS an den entsprechenden Lokalisationen ergab sich in 88,9% eine kongruenter Befund (s. Tab. 6). Auch trat kein Fall auf, wo bei einem nachgewiesenem PCa in der systematischen Biopsie mit Hilfe der SWE ein Upgrading zu einem höherem GS erfolgte (s. Tab. 7).

Hätte man auf die systematische Biopsie verzichtet und hätte man ausschließlich gezielte Biopsien bei auffälligen Befunden in der SWE entnommen, so hätte man bei ca. 74% der Patienten ein PCa und ca. 72% der Patienten ein csPCa übersehen.

Bei Betrachtung der patientenbezogenen Testgütekriterien zur Detektion des PCa zeigt sich ein NPV und ein PPV von jeweils ca. 50%, bzgl. des csPCa lagen die Werte bei ca. 65% bzw. 35%. Für den praktischen Einsatz der SWE bedeuten diese Werte, dass unter den Voraussetzungen der durchgeführten Studie die SWE keinen klinischen Nutzen hat. Würde man sich ausschließlich auf das Ergebnis der SWE verlassen, so würden die meisten PCa übersehen. Hinzu kommt, dass der jeweilige Befund der SWE dem Untersucher auch keinen Hinweis darauf gäbe, ob eine PCa vorliegt oder nicht: Bei den berechneten Werten für NPV und PPV wäre die Wahrscheinlichkeit für ein PCa immer ca. 50%, egal wie das Ergebnis der SWE ausfällt.

5.1.3 Betrachtung von begleitenden Merkmalen und Umfeldvariablen

Tastbefund

Im Rahmen der Studie wurde die diagnostische Stärke der DRU untersucht. Der PPV der DRU lag im untersuchten Kollektiv für das PCa insgesamt bei 44% und für das csPCa bei 35%. In der Literatur sind bei Patienten mit PSA-Werten von 2,6 – 4,0 ng/ml für den PPV der DRU Werte von ca. 30% angegeben (111). Bei PSA-Werten $\geq 3,0$ ng/ml im Bereich von ca. 20 – 50%, wobei letzteres für eine Gruppe von Männern gilt, die einem PSA-Screening unterzogen wurden (112). Diese Werte sind durchaus konkordant mit denen des vorliegenden Studienkollektivs.

Bei genauerer Betrachtung unserer Daten und Durchführung einer logistischen Regressionsanalyse sowie Korrelationsanalyse zeigte sich aber, dass kein statistisch nachweisbarer Zusammenhang zwischen DRU-Befund und Karzinomnachweis besteht. Die errechnete Sensitivität lag bei 31%, der NPV bei 56%. Diese Ergebnisse untermauern die Ansicht, dass die DRU als alleinige Maßnahme zur primären Diagnostik nicht ausreichend ist.

PSA-Wert und PSA-Derivate

Weiterhin wurde der diagnostische Wert des PSA-Wertes und seiner Derivate evaluiert. Im untersuchten Kollektiv wurde bei der Berechnung der Testgütekriterien

für den Gesamt-PSA-Wert eine Grenze von > 10 ng/ml festgelegt. Dies resultiert daher, dass nur 14/153 Probanden eine PSA-Wert $< 4,0$ ng/ml aufwiesen und eine Berechnung für diesen Grenzwert ein ungünstigeres Verhältnis von Sensitivität und Spezifität ergeben hätte. Zur besseren Beurteilbarkeit der Testgüte wurde daher die AUC berechnet. Diese ergab für das PCa insgesamt eine AUC von 0,535 und für das csPCa von 0,622. Der optimale Schwellenwert wurde mit 8,50 ng/ml bzw. 8,79 ng/ml berechnet. Die Werte für die AUC sind konkordant mit Werten aus der Literatur: de la Taille et al. (153) hatten an 516 Männern die diagnostische Stärke des PSA-Wertes und seiner Derivate mit dem PCA3-Test verglichen und berichten über eine AUC für das PSA von 0,577. In einer Arbeit von Catalona et al. mit 773 Probanden (128) wurde mit einer AUC von 0,53 ein ähnlicher Wert festgestellt.

Für den PSA-Q wurde zur Berechnung der Testgütekriterien der in den Einschlusskriterien definierte Grenzwert von $\leq 25\%$ verwendet, die Ergebnisse sind in Tabelle 10 dargestellt. Die AUC-Werte für das PCa bzw. das csPCa wurden mit 0,685 und 0,704 berechnet und lagen damit höher als beim Gesamt-PSA. Diese Werte sind in Übereinstimmung mit den beiden genannten Arbeiten, die jeweils einen Wert 0,606 (153) bzw. 0,72 (128) berechneten.

Des Weiteren wurde die diagnostische Stärke der PSA-D untersucht. Auch hier wurde der definierte Normwert von $\geq 0,15$ ng/ml \times cm³ als Grenzwert für die Testgütekriterien verwendet, die Ergebnisse sind in Tabelle 11 dargestellt. Die AUC-Werte ergaben für das PCa bzw. das csPCa Werte von 0,685 bzw. 0,740. Auch diese Ergebnisse sind konkordant zu bisherigen Arbeiten: de la Taille et al. (153) berechneten einen Wert von 0,689.

Über die PSA-Anstiegsgeschwindigkeit, die PSA-Verdopplungszeit und den Prostate Heath Index wurden keine Berechnungen angestellt, da hierzu keine entsprechenden Informationen vorlagen. Aufgrund der geringen Zahl an Probanden die unterhalb des altersabhängigen Normwertes des PSA-Wertes lagen, wurden auch hierzu keine Berechnungen angestellt.

Die Korrelationsanalyse der Parameter Gesamt-PSA, PSA-Q und PSA-D mit dem Gleason-Score zeigte den stärksten Zusammenhang mit der PSA-D und dem PSA-Q mit Werten von $r = -0,37$ bzw. $r = 0,36$. Mit dem Gesamt-PSA konnte keine statistische signifikante Korrelation nachgewiesen werden.

In der Alters- und Prostatavolumen adjustierten logistischen Regressionsanalyse zeigten sich folgende Zusammenhänge:

- bei einem Gesamt-PSA-Wert > 10 ng/ml ist die Wahrscheinlichkeit für ein csPCa signifikant erhöht
- bei einer PSA-D von $\geq 0,15$ ng/ml \times cm³ ist die Wahrscheinlichkeit für ein csPCa signifikant erhöht

Für die PSA-D war der Zusammenhang mit jeglichem PCa grenzwertig nicht signifikant, für den PSA-Q konnte in dieser Analyse kein Zusammenhang nachgewiesen werden.

Zusammenfassend kann man feststellen, dass beim Vergleich der diagnostischen Stärke der einzelnen PSA-Derivate in der vorliegenden Studie die PSA-D als diagnostischer Test am besten geeignet scheint. Wie unter 2.4.2 bereits dargestellt, gibt es in der Literatur widersprüchliche Angaben zum zusätzlichen Nutzen im klinischen Alltag. Bemerkenswert ist, dass in der bereits erwähnten Untersuchung von de la Taille (153) aus dem Jahr 2011, die PSA-D das einzige PSA-Derivat war, das vom PCA3-Test im direkten Vergleich nicht übertroffen wurde.

In der vorliegenden Studie konnte in der logistischen Regressionsanalyse nicht nachgewiesen werden, dass der PSA-Q ein unabhängiger Risikofaktor für das Vorliegen eines PCa ist. Das bedeutet aber im Umkehrschluss nicht notwendigerweise, dass dies somit sicher ausgeschlossen ist. Das Ergebnis kommt möglicherweise dadurch zustande, dass sich ein entsprechender Nachweis erst bei einer höheren Anzahl von Probanden gezeigt hätte. Deutliche Hinweise für einen diagnostischen Nutzen haben sich in der ROC-Analyse gezeigt, wo der AUC-Wert signifikant über 0,5 lag. Wie in 2.4.2 bereits dargelegt, konnte auch in der Literatur ein

Nutzen dieses Parameters gezeigt werden (128), insbesondere bei Gesamt-PSA-Werten im Bereich von 4 - 10 ng/ml.

Hinsichtlich des Gesamt-PSA-Wertes konnte in der Studie gezeigt werden, was einerseits naheliegend ist, andererseits zur primären Diagnostik des PCa in einem möglichst frühen Stadium im klinischen Alltag relativ wenig beiträgt: *Bei Werten > 10 ng/ml ist das Risiko für ein csPCa erhöht.*

Wie unter 2.4.2 bereits erläutert, wurde einerseits bereits 1987 von Stamey (116) ein Zusammenhang zwischen PSA-Wert und Tumorstadium nachgewiesen. Andererseits liegt die Prävalenz für ein PCa bei PSA-Werten von 3 - 4 ng/ml mit 6,7% (122) in einem Bereich, bei der man bei entsprechenden Werten eine abwartende Haltung durchaus kritisch sehen kann. Somit zeigt sich auch an unserer Studie, dass der PSA-Wert einerseits ein wichtiger Basiswert zur Diagnostik des PCa ist, dass er aber andererseits, gerade bei relativ niedrigen Werten, als diagnostisches Instrument deutliche Schwächen aufweist.

PCA3-Score

In der vorliegenden Studie wurde die diagnostische Aussagekraft des PCA3-Scores im Vorfeld der SWE-gesteuerten Biopsieentnahme evaluiert und die jeweiligen Testgütekriterien bestimmt und die AUC berechnet. Die Werte für Sensitivität und Spezifität lagen für ein PCa bei 71% bzw. 56%, für ein csPCa bei 60% bzw. 48%. Die Werte für die AUC von PCa und csPCa lagen bei 0,635 bzw. 0,634, wobei die jeweiligen 95%-KI den Wert 0,5 enthielten. Der optimale Schwellenwert lag für das PCa bei 23 Punkten, für das csPCa bei 65 Punkten.

In prospektiven multizentrischen Studien an 463 (145) bzw. 466 (146) Männern mit negativer Biopsie in der Vorgeschichte ergaben sich folgende Werte: Die AUC wurde mit jeweils 0,658 bzw. 0,707 für jegliches PCa angegeben. Gittelman et al. (146) berechneten zusätzlich die AUC für das csPCa, welche mit 0,689 angegeben wurde. Die jeweiligen Werte für Sensitivität und Spezifität bei einem cut-off von 35

Punkten lagen bei Haese et al. (145) bei 47% und 72%. Bei Gittelman wurden diese bei einem cut-off von 25 Punkten mit 77,5% bzw. 57,1% berechnet.

Eine Studie zur Evaluation des PCA3-Scores im Rahmen einer primären Biopsie mit 516 Patienten ergab eine AUC von 0,761 und Werte für Sensitivität und Spezifität von 64% bzw. 76% bei einem cut-off von 35 Punkten (153).

Der Vergleich, insbesondere der AUC-Werte, legt den Schluss nahe, dass in den o.g. Studien die diagnostische Stärke des PCA-3-Scores höher liegt als in unserer Studie. Prinzipiell wurde allerdings auch in unserer Untersuchung gezeigt, dass ein erhöhter PCA3-Score mit einem erhöhten Risiko für ein PCa einhergeht: Zum einen ergab die logistische Regressionsanalyse, dass bei einem Punktwert von > 35 das Risiko für ein PCa signifikant erhöht ist. Zum anderen zeigte die Spearman'sche Korrelationsanalyse (mit $r = 0,25$) eine moderate aber statistisch signifikante Korrelation von PCA3-Score und Gleason-Score.

Es muss aber festgehalten werden, dass ein direkter Vergleich zwischen Studien, insbesondere mit unterschiedlichem Design (retrospektiv vs. prospektiv) sowie unterschiedlicher Fragestellung (Bewertung der SWE vs. Evaluation des PCA3-Scores) generell problematisch ist, und allein diese Unterschiede eine plausible Erklärung der abweichenden Werte darstellen. Ein weiterer Punkt ist die Anzahl der jeweiligen Teilnehmer: In der vorliegenden Studie konnten nur 64 Probanden in die Analyse hinsichtlich des PCA3-Scores eingeschlossen werden, so dass im vorliegenden Fall die Aussagekraft als wesentlich schlechter einzuschätzen ist.

Negative Prostatabiopsie in der Patientenanamnese

Darüber hinaus wurde die Bedeutung einer negativen Biopsie in der Vorgeschichte untersucht. In der adjustierten logistischen Regressionsanalyse zeigte sich für ein PCa bzw. ein csPCa eine Odds Ratio von 0,356 bzw. 0,310. Die Werte waren dabei statistisch signifikant. Dies bedeutet, dass bei einer negativen Vorbiopsie die Wahrscheinlichkeit für ein PCa bzw. csPCa deutlich erniedrigt ist.

Über niedrigere DR im Rahmen einer Re-Biopsie wird auch konsistent in der Literatur berichtet. Im Rahmen einer Erstbiopsie ist für die 12-fach-Biopsie mit einer DR von ca. 40% zu rechnen, bei Re-Biopsien wird eine Spannbreite von etwa 10 - 35% angegeben (35).

Um die genannten DR nun ins Verhältnis zu unserem Ergebnis zu setzen, kann man daraus die Odds Ratio berechnen. Bei Werten für die DR von 40% für die Erst-, und 20% für die Re-Biopsie, käme man auf einen Wert von $OR = 0,375$. Bei einer DR von 15% für die Re-Biopsie berechnet sich ein Wert von $OR = 0,265$.

Die Ergebnisse im Rahmen unserer Studie sind somit kongruent zu den bereits bekannten Daten.

Prostatavolumen

Weiterhin wurde eine Analyse des Zusammenhangs zwischen Prostatavolumen und Wahrscheinlichkeit für ein PCa bzw. csPCa durchgeführt. In der ROC-Analyse wurde für das PCa ein Wert von 0,654 mit einem optimalen Schwellenwert von 42 ml berechnet, die analogen Werte für das csPCa lagen bei 0,638 und 47 ml. Zudem wurde in der Spearman'schen Korrelationsanalyse mit einem Wert von $r = -0,22$ ein negativer Zusammenhang zwischen Gleason-Score und Prostatavolumen gezeigt. In der adjustierten logistischen Regressionsanalyse wurde eine Odds Ratio von 3,545 bzw. 3,047 für ein PCa bzw. csPCa berechnet. Es konnte somit gezeigt werden, dass im Studienkollektiv das Risiko für ein PCa und csPCa bei einem Volumen von ≤ 50 ml signifikant erhöht ist.

Dies ist in Übereinstimmung mit bisher veröffentlichten Ergebnissen. Eine retrospektive Studie von Al-Khalil et al. (164) an 448 Patienten konnte zeigen, dass bei einem Volumen von ≤ 35 ml die DR bei 66,3% lag, bei einem Volumen von 35 - 65 ml bei 53% und bei einem Volumen von ≥ 65 ml bei 40%. Ferner konnte eine zunehmende Aggressivität bei kleineren Drüsenvolumina festgestellt werden: in der Gruppe ≤ 35 ml wurden 9% PCa mit einem GS von ≥ 8 festgestellt, in der Gruppe ≥ 65 ml wurden 3,7% mit dem entsprechenden GS diagnostiziert.

Die Ergebnisse im Rahmen unserer Studie sind somit in Übereinstimmung mit den bereits bekannten Daten.

Ob der Grund für dieses Phänomen darin besteht, dass in größeren Drüsen ein PCa häufiger verfehlt wird, oder ob in größeren Drüsen tatsächlich seltener PCa entstehen, ist bisher nicht eindeutig geklärt.

Eine Analyse an Prostatektomie-Präparaten von Chen et al. (165) konnte in großen Prostatae von > 50 ml häufiger (in 33%) kleinvolumige PCa (< 0,5ml) nachweisen. Bei einem Prostatavolumen von < 30 ml waren diese in nur 16% nachweisbar. Allerdings ist nicht sicher auszuschließen, dass dieses Ergebnis durch einen Selektionsbias zustande gekommen ist.

Alter

Des Weiteren wurde im Studienkollektiv der Zusammenhang zwischen Alter und Karzinomnachweis untersucht.

In der logistischen Regressionsanalyse wurden für die Odds Ratio für ein PCa ein Wert von $OR = 1,163$ und für ein csPCa von $OR = 1,192$ berechnet. Die Werte waren allerdings statistisch nicht signifikant, da das 95%-KI auch Werte < 1 einschloss. Somit konnte in der untersuchten Gruppe kein Zusammenhang zwischen Alter und PCa-Risiko nachgewiesen werden.

Dies steht zunächst einmal im Widerspruch zu bekannten Daten. Die Veröffentlichung des deutschen Krebsregisters aus dem Jahr 2015 zeigen, dass das Alter „ein wichtiger Risikofaktor“ ist (1). Männer von 35 Jahren haben ein Risiko von < 0,1% in den nächsten 10 Jahren an einem PCa zu erkranken. Im Alter von 55 Jahren ist dieses Risiko dann bereits auf 2,5% angestiegen und ab dem Alter von 65 Jahren liegt es konstant bei 5,9%. Die deutschen S3-Leitlinien (32). geben unter Punkt 2.1 die Empfehlung: *„Männer sollen darauf hingewiesen werden, dass das Alter der wichtigste Risikofaktor für das Auftreten eines Prostatakarzinoms ist.“* Auch in Biopsiestudien konnte ein Zusammenhang mit dem Alter gezeigt werden. Die im vorherigen Absatz erwähnte Studie von Al-Khalil (164)

zeigte, dass bei Männern im Alter von 40 – 54 Jahren die DR bei ca. 48% lag, bei Männern von 55 – 69 Jahren bei ca. 54% und bei Männern von ≥ 70 Jahren bei ca. 62%.

Eine plausible Erklärung für diesen Unterschied liegt sehr wahrscheinlich in einem Selektionsbias begründet. In unserer Studie hatten ca. 75% der Patienten ein Alter von > 60 Jahren, so dass ein entsprechender Nachweis des Einflusses des Alters erst bei einer deutlich größeren Probandenzahl zu erwarten gewesen wären. Des Weiteren haben in einer solchen Gruppe mit klinisch begründetem Verdacht auf ein PCa auch die jüngeren Männer ein deutlich höheres Risiko für ein PCa als jene der Normalbevölkerung, so dass der Alterseffekt hier nicht so deutlich zu Tage treten kann. Dieses Phänomen zeigt sich beispielsweise auch in einer prospektiven Biopsiestudie mit 466 Patienten zur Evaluation des PCA3-Tests (146). Hier wurde für das Alter eine Odds Ratio von 1,007 berechnet, die ebenfalls statistisch nicht signifikant war.

BMI

Es wurde zudem der Zusammenhang von BMI und Karzinomwahrscheinlichkeit in der vorliegenden Studie untersucht. Mittels ROC-Analyse konnten keine Werte bestimmt werden, die signifikant über 0,5 lagen, so dass in diesem Rahmen kein Zusammenhang erkennbar war. In der adjustierten logistischen Regressionsanalyse konnte für das PCa kein signifikanter Zusammenhang gezeigt werden. Für das csPCa wurde allerdings eine erhöhte Wahrscheinlichkeit bei steigendem BMI berechnet, die entsprechende Odds Ratio lag bei 1,526 (95%-KI: 1,048 – 2,226).

Im Rahmen der REDUCE-Studie (166), die den Effekt von Dutasterid auf das PCa-Risiko untersuchte, wurde die Assoziation von Fettleibigkeit mit dem PCa-Risiko näher analysiert (167). Dabei konnte kein Zusammenhang für jegliche Art des PCa und Fettleibigkeit nachgewiesen werden. Bei Betrachtung der low-grade PCa zeigte sich sogar ein protektiver Effekt für die Fettleibigkeit (OR = 0,79). Bei Betrachtung der high-risk PCa zeigte sich allerdings der gegenteilige Effekt, das Risiko für

ein high-risk PCa war mit einer OR von 1,28 bei Fettleibigkeit signifikant erhöht. In der Subgruppe der Männer ≥ 63 Jahre war der Effekt mit OR = 1,55 noch stärker ausgeprägt. Diese Daten sind somit konkordant zu den vorliegenden Ergebnissen, wo ein erhöhter BMI als Risikofaktor für ein csPCa aufgezeigt wurde.

Zuweisende Ärzte

Ferner wurde in der vorliegenden Studie der Zusammenhang zwischen Zuweiser und Outcome analysiert. Hierbei zeigte sich in der adjustierten logistischen Regressionsanalyse, dass das Risiko für den Nachweis eines PCa bzw. eines csPCa geringer war, wenn die Patienten über die hauseigene Ambulanz rekrutiert wurden, als wenn diese von einem externen Urologen überwiesen wurden. Dieser Effekt spiegelt sich auch in den DR wieder, die bei den extern rekrutierten Patienten durchweg höher ausfiel. Statistische Signifikanz wurde allerdings nur bzgl. der Gesamt-DR aller PCa erreicht (s. Tabelle 16), hier lag die DR für die hauseigene Ambulanz bei 30% und für externe Zuweiser bei 51,2%.

Eine mögliche Erklärung dafür ist, dass in der hauseigenen Ambulanz die Indikation zur Biopsie früher gestellt wurde, als bei den niedergelassenen Ärzten. Die zu erwartenden DR wurden bereits unter 5.1.2 diskutiert. Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass ein DR von 30% sich im Rahmen dessen bewegt, was zu erwarten ist, wohingegen eine DR von $> 50\%$ den Schluss nahe legt, dass die Indikation relativ spät gestellt wurde. Dem könnte man gegenüber stellen, dass die niedergelassenen Zuweiser mit der eher zurückhaltenden Indikationsstellung den Patienten mehr unnötige Biopsien erspart haben.

Operateur

Abschließend wurde noch der Einfluss des Operators auf die Wahrscheinlichkeit für ein PCa bzw. ein csPCa am Studienkollektiv untersucht. Es wurden die beiden Operateure mit den meisten Fallzahlen verglichen. Dabei wies OP 2 eine höhere DR als OP 4 auf, wobei der Unterschied tendenziell bei den ge-

zielten, SWE-gesteuerten Biopsien am deutlichsten war (s. Tabelle 17). Statistischen Signifikanz wurde allerdings nur im Rahmen der SWE-gesteuerten Biopsien zur Detektion des csPCa nachgewiesen.

Hinsichtlich der Reproduzierbarkeit der SWE der Prostata wurde, wie bereits unter 2.2.1 vorgestellt, von Woo et al. (20) eine Analyse an 80 Patienten durchgeführt. Dabei wurde in 2 unterschiedlichen Messungen der Elastizitätsmodul an definierten Regionen der Prostata gemessen und die beiden Messungen miteinander verglichen. Dazu wurde der „intraclass correlation coefficient“ (ICC) berechnet. Das Ergebnis lag bei $ICC = 0,876$ und wurde daher als exzellent gewertet. In der Untersuchung wurde allerdings die „intraobserver reproducibility“ beurteilt, es wurden also 2 Messungen von ein und demselben Untersucher vorgenommen und verglichen. Ähnliche Untersuchungen, bei denen die Ergebnisse von 2 verschiedenen Untersuchern verglichen wurden, sind dem Autor für die SWE der Prostata nicht bekannt. Prinzipiell sprechen die Ergebnisse von Woo aber dafür, dass das Verfahren auch bei unterschiedlichen Untersuchern eine gute Reproduzierbarkeit aufweist. Die vorliegenden Ergebnisse konnten diese Vermutung im klinischen Alltag tendenziell aber nicht bestätigen.

5.1.4 Betrachtung des Zusammenhangs von positivem Index-Test mit einem Karzinomnachweis und begleitenden Faktoren

Um den Zusammenhang zwischen Index-Test, also dem Ergebnis der SWE, Karzinomnachweis und begleitenden Faktoren näher zu untersuchen, wurde wie unter 4.6 beschrieben eine logistische Regressionsanalyse durchgeführt. Dabei sollte überprüft werden, ob sich die Wahrscheinlichkeit für das Vorhandensein eines PCa bzw. csPCa in Abhängigkeit des SWE-Ergebnisse verändert. Ferner sollte evaluiert werden, ob begleitende Merkmale wie PSA und PSA-Derivate, PCA-3-Score, Tastbefund, Prostatavolumen, BMI oder Alter, einen Einfluss darauf nehmen. Die Ergebnisse sind in Tabelle 18 dargestellt.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass das Ergebnis der SWE keinen Einfluss auf die Wahrscheinlichkeit hatte, ob ein PCa oder ein csPCa vorlag. Somit zeigte sich auch bei dieser Analyse, dass in der vorliegenden Studie die SWE keinen zusätzlichen diagnostischen Nutzen aufwies.

In der logistischen Regressionsanalyse wurde zudem nach den o.g. Faktoren adjustiert. In anderen Worten bedeutet das, dass man den selben Vergleich nochmals anstellte, allerdings unter der Voraussetzung, dass für den jeweiligen Faktor bei allen Probanden dieselben Bedingungen vorherrschten. Es sollte somit ausgeschlossen werden, dass die Verteilung der begleitenden Faktoren einen Einfluss auf die Trennschärfe des Index-Test genommen hatte, bzw. dass das nicht-adjustierte Ergebnis sich durch eine ungleiche Verteilung der jeweiligen Faktoren vom adjustierten unterschied. In einem solchen Fall hätte man beispielsweise in der Gruppe der Patienten mit adjustiertem PSA-Wert eine Odds Ratio erwartet, die sich signifikant von 1 unterscheidet. Wie in Tabelle 18 aufgeführt, konnte ein Einfluss begleitender Variablen auf die diagnostische Stärke der SWE in der o. g. Art und Weise nicht nachgewiesen werden.

Weiterhin wurde die Korrelation mit dem Gleason-Score und verschiedenen Variablen getrennt für SWE-positive und SWE-negative Probanden untersucht, die Ergebnisse sind in den Tabellen 19 und 20 aufgeführt. Die Variablen Gesamt-PSA-Wert, PSA-Quotient, Prostatavolumen und DRU wiesen dabei keine unterschiedlichen Korrelationen in den beiden Gruppen auf.

Die PSA-Dichte zeigte eine stärkere Korrelation für SWE-negative, der PCA-3-Score eine stärkere Korrelation für SWE-positive Probanden. Hinsichtlich der PSA-Dichte zeigte sich lediglich ein Unterschied in der Stärke der Korrelation, die zum einen in beiden Subgruppen gleichsinnig vorhanden war, und die sich zum anderen im direkten Vergleich nicht signifikant unterschied. Eine klinisch verwertbare Aussage lässt sich somit daraus nicht ableiten.

Bei Betrachtung des PCA-3-Scores fällt auf, dass bei SWE-positiven Probanden eine mittelgradige, bei SWE-negativen hingegen keine Korrelation besteht, die

Differenz der Werte lag bei $\Delta r = 0,278$. Dieser Wert war aber mit $p = 0,3$ nicht signifikant. Die Aussage, *bei hohem PCA-3-Score und SWE-positiven Befund liegt häufiger ein hoher Gleason-Score vor*, konnte somit nicht belegt werden. In der Gesamtschau der vorgestellten Ergebnisse, bei der die SWE in keinerlei Hinsicht zeigen konnte, dass damit Prostatakarzinome häufiger detektiert werden können als mit der systematischen Biopsie, gäbe es letztlich auch keine naheliegende Erklärung für eine solche Aussage.

5.2 Vergleich der Ergebnisse mit anderen Studien zur SWE der Prostata

Unter Punkt 2.2.1 wurde bereits die derzeitige Datenlage zur SWE der Prostata ausführlich erläutert. Im folgenden Abschnitt sollen die aufgeführten Studien kritisch betrachtet und den vorliegenden Ergebnissen gegenüber gestellt werden.

Die Studie von Barr et al. (12) berichtet über Werte für die zylinderbezogene Sensitivität, Spezifitäten und NPV von über 95%, die PPV lag bei knapp 70%. Diese Ergebnisse liegen im völligen Gegensatz zu den vorgestellten Ergebnissen: Die zylinderbezogene Sensitivität lag in der vorliegenden Studie lediglich bei 13%, der PPV bei 11%, die Werte für Spezifität und NPV lagen bei 83% bzw. 86%. Der Studienaufbau von Barr war allerdings sehr unterschiedlich: Dabei wurde die Prostata in Sextanten eingeteilt und der jeweilige Elastizitätsmodul gemessen. Dann erfolgte ein nachträglicher Abgleich der Werte mit den histologischen Ergebnissen je Sextant und die getrennte Berechnung des medianen Elastizitätsmoduls für Regionen mit benignen bzw. malignen Biopsiezylindern. Dann wurde mittels ROC-Analyse ein Schwellenwert zur Unterscheidung zwischen Karzinom und benignem Gewebe bestimmt und daraus wiederum die Testgütekriterien berechnet. Nach der Auffassung des Autors ist dieses retrospektive Vorgehen nicht geeignet, um die diagnostischen Möglichkeiten der SWE im Rahmen der klinischen Anwendung adäquat und objektiv zu untersuchen und stellt möglicherweise den Grund für die relativ

hohen Werte der Testgütekriterien dar. Des Weiteren wirft die Einteilung in nur 6 Regionen je Prostata die Frage auf, ob damit der Elastizitätsmodul je Region in repräsentativer Art und Weise gemessen werden kann.

Einen nahezu analogen Studienaufbau zeigte die Untersuchung von Ahmad et al. (13), es erfolgte allerdings eine Einteilung der Prostata in 12 Sektoren. Ferner wurden Areale, die nach Auffassung des Untersuchers nicht im biopsierten Areal lagen und in der farbkodierten (nicht quantitativen) Messung steifer erschienen als die Umgebung, zusätzlich gezielt biopsiert. Auch in dieser Studie wurde retrospektiv der Wert des Elastizitätsmoduls je Sektor mit dem pathologischen Ergebnis abgeglichen und daraus die zylinderbezogenen (nicht die patientenbezogenen) Testgütekriterien berechnet. Auch hier wurden Sensitivitäten und Spezifitäten im Bereich von 90% ermittelt, wobei die Autoren den Grenzwert des Elastizitätsmoduls, mit dem diese Werte berechnet wurden, nicht nannten. Es wurden auch keine Angaben darüber gemacht, wie häufig in den zusätzlichen Biopsien, die aufgrund der subjektiven Einschätzung des Untersuchers gemacht wurden, Karzinome entdeckt wurden. Auch in dieser Studie wurde von den Autoren vor einer Biopsie keine Vorhersage darüber gemacht, ob bei einem Patienten oder in einer bestimmten Region ein PCa vermutet wurde. Stattdessen wurden ebenfalls retrospektive Zuordnungen zwischen histologischen Ergebnissen und Messwerten getroffen und daraus Aussagen abgeleitet. Somit ist auch diese Studie für eine Evaluation der SWE im klinischen Alltag nicht geeignet. Obwohl in beiden Studien das gleiche Gerät verwendet wurde (*Aixplorer®*, Fa. *SuperSonic Imagine*, Aix-en-Provence, Frankreich) unterschieden sich die durchschnittlichen Werte des Elastizitätsmoduls deutlich: Bei Barr lag der mediane Wert von E für Karzinome 58,0 kPa und für benigne Läsionen bei 21,5 kPa, bei Ahmad lagen diese bei 133,7 kPa bzw. bei

74,9 kPa. Somit zeigten die benignen Regionen bei Ahmad eine höhere Steifigkeit als die malignen bei Barr. Dies ist wiederum ein Indiz dafür, dass direkte Schluss-

folgerungen, ob ein Karzinom vorliegt oder nicht, aus den gemessenen Werten des Elastizitätsmoduls problematisch sind.

Ein sehr ähnliches Vorgehen zu den beiden genannten Untersuchungen ist in der Studie von Woo et al. beschrieben (14). Abweichend zu den beiden genannten Studien wurden, um für jeden der 12 Sektoren einen repräsentativen Wert zu erhalten, mehrere Messungen je Sektor vorgenommen und daraus ein Durchschnittswert berechnet, bzw. diese ins Verhältnis zu Regionen mit geringer Steifigkeit desselben Patienten gesetzt. Die dabei errechneten Werte für Sensitivität und Spezifität lagen, für einen mittels ROC-Analyse errechneten Schwellenwert von E, bei 43% bzw. bei ca. 81%. Bei Verwendung des Quotienten R, der die Steifigkeit im Verhältnis zur elastischsten Region des selben Patienten angibt, lagen die Werte für Sensitivität und Spezifität bei ca. 61% bzw. ca. 66%. Die Werte lagen also deutlich unter denen der zuvor diskutierten Studien. Der auffälligste Unterschied zu den zuvor genannten Studien lag darin, dass Woo versucht hatte, durch mehrfache Messungen exaktere Werte für den Elastizitätsmodul je Sektor zu erhalten und die Steifigkeit nicht nur als absoluten Wert sondern auch als relativen Wert zu betrachten. Die Ergebnisse der absoluten Werte für E lagen in etwa im Bereich der Ergebnisse von Barr (12), wobei die Werte für maligne Läsionen bei einem medianen Wert von $E = 54,6 \text{ kPa}$ und einer Standardabweichung von $SD = \pm 46,0 \text{ kPa}$ doch eine erhebliche Streubreite aufwiesen. Zusammenfassend muss man aber feststellen, dass auch bei dieser Studie ein retrospektives Vorgehen gewählt wurde um die SWE zu evaluieren, und dass dieses Vorgehen nach Ansicht des Verfassers für eine objektive Beurteilung nicht geeignet ist.

Analog zu dem genannten Vorgehen untersuchten Correias et al. (18) die SWE an 184 Patienten. Es erfolgte auch hier die Einteilung der Prostata in Sextanten und die Ermittlung des Elastizitätsmoduls je Sextant, dann wurde eine 12-fach-Biopsie mit 2 Proben je Sextant vorgenommen. Anschließend wurde analog des o.g. Vorgehens ein Schwellenwert für E ermittelt, der in diesem Fall bei 35 kPa lag und der

eine Unterscheidung zwischen unauffälligem und auffälligem SWE-Befund ermöglichen sollte. Es wurden sextantenbezogene und patientenbezogene Testgütekriterien mit Sensitivitäten von 96% bzw. 93%, und Spezifitäten von 85% bzw. 63% ermittelt. Auch zu dieser Arbeit bleibt festzuhalten, dass mit dem hier gewählten retrospektiven Vorgehen mit nachträglicher Entscheidung ob eine Region als suspekt zu werten ist, ein objektiver Nachweis bzgl. des klinischen Nutzens der SWE kaum möglich ist.

Eine weitere Untersuchung mit analoger Vorgehensweise ist die Untersuchung von Porsch et al. (19). Hier wurde die Prostata in 12 Regionen eingeteilt und analog dem o.g. Vorgehen je Region Werte für E gemessen und diese Werte mit dem histologischen Resultat der Biopsie abgeglichen. Interessanterweise konnte diese Arbeitsgruppe die o.g. Resultate mit relativ hohen Werten für Sensitivität und Spezifität von $> 90\%$ bzw. $> 80\%$ je Region nicht bestätigen. Allerdings konnten PCa mit einem Gleason-Score von > 6 bei einem Schwellenwert von 80 kPa mit einer Sensitivität von 80% und einer Spezifität von 76% detektiert werden. Abschließend gilt aber auch für diese Untersuchung, dass das retrospektive Vorgehen nicht geeignet ist, um den Nutzen der SWE objektiv nachzuweisen.

In einer Untersuchung von Boehm et al. (15) wurde bei Patienten mit einem bekanntem PCa vor einer Prostatektomie eine SWE durchgeführt und anschließend mit dem pathologischen Ergebnis abgeglichen, die Studie wurde unter 2.2.1 ausführlich beschrieben. Auch hier erfolgte eine Einteilung der Prostata in 12 Regionen, die Bestimmung des Elastizitätsmoduls für die jeweilige Region und die Berechnung von Testgütekriterien mit Hilfe eines Schwellenwerts von E, der zwischen Regionen mit und ohne PCa unterscheiden sollte. Der wesentliche Unterschied zu den genannten Studien besteht letztlich darin, dass die Zuordnung eines Sektors in „karzinombefallen“ oder „karzinomfrei“ anhand des pathologischen Präparats und nicht mit Hilfe einer Biopsie erfolgte. Es scheint somit gut nachvollziehbar, dass die auf diese Art und Weise ermittelten Werte für den Elastizitätsmodul valider

sind als jene, die ausschließlich mit Hilfe einer Biopsie der entsprechenden Region ermittelt wurden. Interessanterweise liegen die medianen Werte von E für Regionen mit einem PCa bei 88 kPa und somit über jenen die von Barr (12), Woo (14) und Correas (18) ermittelt wurden, aber unterhalb von jenen die von Ahmad (13) und Porsch (19) festgestellt wurden. Schlussendlich wurde aber auch hier ein retrospektives Vorgehen angewendet und nicht im Rahmen der SWE vorhergesagt, ob eine bestimmte Region ein PCa enthält oder nicht. Stattdessen wurden, analog der bereits vorgestellten Untersuchungen, Messwerte pathologischen Befunden zugeordnet und daraus Aussagen abgeleitet, so dass auch diese Studie nicht geeignet scheint, die SWE ausreichend objektiv zu beurteilen.

Einen analogen Aufbau zur soeben diskutierten Studie von Boehm weist die Untersuchung von Rouvière et al. auf (16), die unter 2.2.1 dargestellt wurde. Die Autoren nehmen hier allerdings eine deutliche Differenzierung der unterschiedlichen Schwellenwerte je nach Region (laterale PZ vs. mediane PZ vs. TZ) und je nach Messebene (axial vs. sagittal) vor. Dabei zeigt sich eine erhebliche Spannweite der jeweiligen Schwellenwerte: in der lateralen PZ lag dieser bei axialer Messung bei 33 kPa, bei sagittaler Messung lag dieser in der TZ bei 76 kPa. Diese Heterogenität untermauert die Feststellung, dass die Unterscheidung zwischen malignem und benignem Gewebe alleine aufgrund eines festen Schwellenwertes für den Elastizitätsmodul problematisch ist. In dieser Studie konnte weiterhin gezeigt werden, dass die Lage der vermessenen Region innerhalb der Prostata und die Art der Messung, also axiale vs. sagittale Messung, einen entscheidenden Einfluss auf die gemessene Steifigkeit hat. Diese Erkenntnisse könnten auch eine Erklärung für die sehr heterogenen Ergebnisse der bisher diskutierten Arbeiten anderer Arbeitsgruppen liefern, die keine solche Differenzierung der unterschiedlichen Regionen vornahmen und die auch nicht explizit angeben, ob die gemessenen Werte in einer axialen oder der sagittalen Messebene bestimmt wurden. In diesem Zusammenhang ist die Feststellung von Porsch et al. erwähnenswert, die eine höhere Steifigkeit für die basalen Regionen im Vergleich zur übrigen Prostata feststellten.

Eine weitere Untersuchung von Boehm et al. (17), die unter 2.2.1 beschrieben wurde, zeigt hingegen einen Aufbau, der dem der vorliegenden Studie deutlich näher kommt. Dabei wurde eine diagnostische SWE durchgeführt und auffällige Areale gezielt biopsiert. Ferner wurden Areale die im konventionellen TRUS auffällig imponierten gezielt biopsiert, im Anschluss erfolgte eine systematische Biopsie. Es wurde in dieser Studie der Nachweis von klinisch signifikanten Prostatakarzinomen untersucht. Die DR je Biopsiezylinder für die SWE-gesteuerte, die TRUS-gesteuerte und die systematische Biopsie lagen bei 10,5%, 11,8% und 8,6%. Somit lagen die TRUS-gesteuerten Biopsien tendenziell am höchsten, wobei die Unterschiede statistisch nicht signifikant waren. Die patientenbezogenen DR lagen für die SWE-gesteuerten Biopsien bei 28,4%, für die TRUS-gesteuerten Biopsien bei 25,8%, für die systematischen Biopsien bei 37,9% und für die Kombination der Verfahren bei 40%. Dies entspricht einem Anstieg der DR durch Hinzunahme der SWE um 2,1%. Dieser Wert wurde von den Autoren nicht explizit angegeben, somit gibt es auch keine Berechnung hinsichtlich der statistischen Signifikanz. In der vorliegenden Arbeit wurde für das csPCa durch Hinzunahme der SWE ein nicht-signifikanter Anstieg der patientenbezogenen DR um 1,3% festgestellt, die DR je Biopsiezylinder lag bei 11,4%. Die Ergebnisse von Boehm sind hinsichtlich der genannten Variablen somit konkordant zu den vorliegenden Ergebnissen. Ein deutlicher Unterschied zeigt sich allerdings bei der Gegenüberstellung hinsichtlich der patientenbezogenen Wahrscheinlichkeit für ein csPCa bei auffälligem Befund in der SWE. Boehm et al. errechneten eine Odds Ratio von $OR = 6,4$ (95%-KI 1,4 - 47) bei auffälliger SWE, in der vorliegenden Studie wurde hingegen ein Wert von $OR = 0,922$ (95%-KI 0,459 - 1,852) berechnet. Somit konnte bei Boehm gezeigt werden, dass bei auffälliger SWE die Wahrscheinlichkeit für ein csPCa deutlich erhöht ist, bei der vorliegenden Studie hingegen nicht. Eine naheliegende Erklärung für diesen Unterschied ist nicht erkennbar. Schlussendlich muss aber festgestellt werden, dass die bei der vorliegenden Studie zu untersuchenden Nullhypothesen auch im Rahmen der Studie von Boehm et al. nicht hätten verworfen werden kön-

nen und das somit auch hier ein zusätzlicher Nutzen der SWE nach Ansicht des Verfassers nicht ausreichend belegt werden konnte.

Zusammenfassend kann man daher feststellen, dass bei kritischer Betrachtung der Datenlage bisher keine Studie zur SWE der Prostata existiert, die einen eindeutigen klinischen Nutzen des Verfahrens belegt, und dass die Ergebnisse der vorgelegten Studie daher letztlich nicht im Widerspruch zu den bisherigen Ergebnissen stehen.

5.3 Vergleich der SWE mit anderen bildgebenden Verfahren der Prostata

5.3.1 Vergleich von SWE und RT-Elastographie der Prostata

Die Studienlage zur RTE wurde in Kapitel 2.2.2 ausführlich dargestellt. Dabei wurden 6 Studien identifiziert und vorgestellt, bei denen zur primären Detektion eines PCa die RTE mit der systematischen Biopsie verglichen wird, und die somit ein adäquates Studiendesign aufweisen um den Nutzen der RTE zu evaluieren. Bei zwei Studien erfolgte die Randomisierung in eine Vergleichsgruppe und eine Gruppe mit Anwendung der RTE (22,23). Bei vier Studien erfolgte die Kontrolle am selben Patienten mittels vergleichender Beurteilung von systematischer und gezielter Biopsie(25-28).

Bei Betrachtung der Studien mit Kontrolle am selben Patienten zeigt sich für alle 4 Studien ein Anstieg der DR beim Vergleich von ausschließlich systematischer Biopsie mit dem kombinierten Verfahren. Der Anstieg der DR wurde dabei mit 5,7% (27), bzw. 7,1% (28), 9,6% (26) und 10% (25) angegeben. Dabei wurde allerdings nur von Salomon (28) berichtet, dass der Anstieg von 7,1% statistisch signifikant sei, bzw. dass der Wert des kombinierten Verfahrens über dem 95%-KI der systematischen Biopsie lag. Pallwein (25), Aigner (26) und Ganzer (27) führten keine expliziten Berechnungen über den Unterschied zwischen kombinierten und systematischen Biopsien durch. Die Studien von Pallwein und Aigner zeigten im direkten

Vergleich eine etwas höhere DR für die ausschließliche RTE-gesteuerte Biopsie, trotz geringerer Anzahl der entnommenen Zylinder, allerdings waren die Unterschiede statistisch nicht signifikant. Bei Salomon und Ganzer lagen die patientenbezogenen DR der ausschließlichen RTE-gesteuerten Biopsien mit Werten von 29% bzw. 32,3% unter den DR der systematischen Biopsien, die bei 39,1% bzw. 46,8% lagen. Von Pallwein, Aigner und Ganzer wurden zylinderbezogene DR angegeben, dabei zeigten die RTE-gesteuerten Zylinder im Vergleich zu den systematisch entnommenen Zylindern mit Werten von 12,7% vs. 5,6%, bzw. 24,0% vs. 5,1%, bzw. 22,4% vs. 11,4% jeweils signifikant höhere DR. Von Salomon wurden keine zylinderbezogenen DR angegeben.

Betrachtet man die beiden Studien mit Randomisierung in 2 Studienarme, so zeigt sich ein uneinheitliches Bild. Interessanterweise wurden beide Studien von der Ruhruniversität Bochum initiiert, die Studie von Eggert (22) umfasste einen Rekrutierungs-Zeitraum von 01/2004 – 02/2007, die Studie von Brock (23) rekrutierte die Patienten in einem Zeitraum von 06/2008 – 07/2009. Es wurden dabei auch unterschiedliche Geräte verwendet, im ersten Fall ein „Voluson 730“ von GE Medical, einmal ein „EUB-7500HV“ der Firma Hitachi.

In der Untersuchung von Eggert zeigte sich in den beiden Armen mit einer jeweiligen DR von 40,2% in der RTE-Gruppe und 37,7% in der Kontroll-Gruppe kein signifikanter Unterschied. Zylinderbezogene DR wurden hier nicht angegeben. In der Studie von Brock et al. (23) hingegen zeigte sich ein signifikanter Unterschied der DR zwischen den beiden Studienarmen mit Werten von 51,1% vs. 39,4% zugunsten der RTE-Gruppe. Zylinderbezogenen DR wurden auch hier nicht angegeben. Eine Erklärung für das bessere Ergebnis zugunsten der RTE im Rahmen der Studie von Brock könnte sein, dass diese zu einem späteren Zeitpunkt stattfand und dabei ein möglicherweise ein leistungsfähigeres Gerät verwendet wurde.

Die übrigen unter 2.2.2 dargestellten Studien beschäftigen sich mit der Übereinstimmung von Ergebnis der RTE mit dem histopathologischen Präparat der rPVE. Brock (29) berichtet dabei über eine deutlich bessere Sensitivität bzgl. der Vorher-

sage eines PCa je Sektor als beim TRUS (51% vs. 18%), bei etwas niedrigeren Werten der RTE bzgl. der Spezifität (71,5% vs. 90%). Salomon hingegen gibt insgesamt etwas höhere Wert für Sensitivität und Spezifität an (75,4% bzw. 76,6%), verzichtet aber auf einen Vergleich mit dem TRUS (30). Kritisch anzumerken ist dabei, dass die Einteilung jeweils in ausschließlich 6 Regionen erfolgte und eine Unschärfe der Korrelation von RTE und Präparat der Methodik somit inhärent ist.

Boehm wiederum berichtet, dass mit der Kombination aus systematischer und RTE-gesteuerter Biopsie eine bessere Übereinstimmung mit dem Präparat der rPVE bzgl. Gleason-Score und günstigem bzw. ungünstigem Risikoprofil möglich sei (31). Wie die Autoren selbst anmerken, könnte dieser Effekt aber auch alleine durch die höhere Anzahl an Biopsien zustande gekommen sein, und nicht durch den zusätzlichen Einsatz der RTE.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass die Ergebnisse vorliegenden Studien darauf hinweisen, dass sich, im Gegensatz zur SWE, mit der Kombination aus RTE und systematischer Biopsie die primäre Detektion des PCa verbessern lässt. Einschränkung muss man anmerken, dass dieser Effekt mit einer Steigerung der absoluten DR um maximal 10% eher moderat ausgeprägt ist, und dass dieser Effekt möglicherweise zumindest teilweise auf die höhere Anzahl an entnommen Biopsien zurückzuführen ist. Direkte Vergleiche zwischen RTE und SWE sind dem Autor nicht bekannt.

5.3.2 Vergleich von SWE und konventionellem TRUS der Prostata

Die Datenlage zum TRUS wurde in Kapitel 2.3.1 erläutert. Zum einen wurde der TRUS als Hilfsmittel der systematischen Biopsie dargestellt und dabei ausführlich erörtert inwiefern sich die DR durch das jeweilige Biopsie-Schema, also beispielsweise 6-fach vs. 12-fach-Biopsie, beeinflussen lässt.

Des Weiteren wurde die Rolle des TRUS als bildgebendes Verfahren zur gezielten Biopsie auffälliger Befunde aufgezeigt.

In der vorgestellten Studie von Gosselaar (42) wurden zusätzlich zur Sextanten-Biopsie gezielt hypoechogene Läsionen biopsiert. Obwohl bei den Patienten, die einen auffälligen Befund im TRUS zeigten, die DR deutlich höher lag als bei jenen, die einen unauffälligen Befund zeigten (52,8% vs. 21,5%), ist der diagnostische Zusatznutzen gezielter TRUS-Biopsien sehr limitiert, da der überwiegende Anteil der PCa auch im Rahmen der systematischen Biopsie detektiert wurde. Es wurde in der 1. Screeningrunde bei 8 von 1840 biopsierten Patienten ausschließlich in der gezielten Biopsie ein PCa nachgewiesen. Das entspricht, bezogen auf alle Patienten die biopsiert wurden, einer Steigerung der DR um 0,4%. Bezogen auf die Patienten die eine gezielte Biopsie erhielten, ließ sich die DR dadurch um 1,9% steigern. Ergänzend muss erwähnt werden, dass die genannten Zahlen ausschließlich im Rahmen einer Erstbiopsie erhoben wurden. In der 2. und 3. Screeningrunde, die auch Patienten einschloss die eine Re-Biopsie erhielten, waren die Effekte mit Steigerungen der DR von 0,1% und 0,5%, bzw. 0,1% und 1,1% jeweils geringer ausgeprägt. Ein Zusatznutzen von gezielten Biopsien konnte hier somit nicht nachgewiesen werden.

In der aufgeführten Untersuchung von Toi et al. (44) zeigt sich hingegen ein gegenteiliger Befund: Durch zusätzliche gezielte Biopsien hypoechogener Läsionen konnte die DR bezogen auf das gesamte untersuchte Kollektiv um 9,1% gesteigert werden, bezogen auf die Patienten die aufgrund des auffälligen Befundes eine zusätzliche gezielte Biopsie erhielten betrug die Steigerung der DR 18,7%. Einschränkung muss man anmerken, dass es sich um eine retrospektive Studie handelt und dass 85% der Patienten eine Erstbiopsie erhielten.

Zusammenfassend kann man feststellen, dass der diagnostische Zusatznutzen gezielter Biopsien von auffälligen Läsionen im TRUS möglicherweise einen gewissen Zusatznutzen für die Patienten bringt. Dieser Effekt scheint im Rahmen einer Erstbiopsie stärker ausgeprägt zu sein. Auf eine systematische Biopsie sollte aber nicht verzichtet werden, da sonst ein Großteil der PCa übersehen würde.

Der direkte Vergleich von SWE und TRUS wurde in der bereits diskutierten Studie von Boehm et al. (17) untersucht. Dabei wurde die zylinderbezogenen DR von SWE-gesteuerten und TRUS-gesteuerten Zylindern auffälliger Areal verglichen, die DR der SWE-Zylinder lag bei 10,5% und die der gezielten TRUS-Zylinder bei 11,8%. Die Unterschiede waren allerdings statistisch nicht signifikant.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass es keine ausreichenden Belege dafür gibt, dass mittels SWE PCa besser detektiert werden können, als mit dem konventionellen TRUS.

5.3.3 Vergleich von SWE und Doppler-Ultraschall der Prostata

Die Datenlage zum Doppler-Ultraschall der Prostata wurde unter 2.3.2 dargestellt. Dabei wurden 5 Studien vorgestellt (46-50), die anhand der Biopsie-Ergebnisse die diagnostische Stärke des dopplerbasierten Ultraschalls evaluierten, eine Studie untersuchte dies mit Hilfe der Korrelation zum histopathologischen Ergebnis der rPVE (51).

Die Ergebnisse stellten sich insgesamt relativ heterogen dar: 2 Studien zeigten tendenziell gute Resultate mit Sensitivitäten von 87% (49) bzw. 98% (47) und Werten für den NPV von 84% (49) und 99% (47). In der Arbeit von Okihara (47) werden allerdings keine Angaben dazu gemacht, wie viele PCa ausschließlich durch die gezielte Biopsien im PDU detektiert wurden, und wie viele ohnehin in der systematischen Biopsie entdeckt wurden. Die Arbeit von Halpern et al. (46) wurde an einer relativ kleinen Kohorte von 62 Patienten durchgeführt. Der Autor berichtet über eine Gesamt-DR von 29%, es wurde dabei lediglich in einem Fall das PCa ausschließlich mittels der Doppler-basierten gezielten Biopsie detektiert, was einer Steigerung der DR um 1,6% entspricht.

Die Studie von Delgado (48) ist die umfassendste mit 984 untersuchten Patienten. Hierbei zeigten die doppler-basierten Verfahren insgesamt relativ niedrige Werte für Sensitivität, Spezifität, NPV und PPV, die sich kaum von denen des Standard-

TRUS unterschieden. Die ausschließlich im Rahmen der systematischen Biopsien festgestellte DR wurde von den Autoren nicht explizit angegeben, die Gesamt-DR lag bei 38% und die DR der mittels PDU entnommen Biopsien lag bei lediglich 8,2%. Die Autoren betonten in Ihrer Schlussfolgerung, dass für den PDU kein zusätzlicher Nutzen erkennbar sei.

Zur gleichen Auffassung kommen die Autoren, die mittels Korrelation von präoperativen Untersuchungen und histopathologischem Präparat den Nutzen des PDU evaluierten (51).

Zusammenfassend kann man feststellen, dass für einen zusätzlichen Nutzen der dopplerbasierten Verfahren, ebenso wie für die SWE der Prostata, im Rahmen der primären Diagnostik des PCa keine ausreichende Evidenz vorliegt. Ein direkter Vergleich von SWE und dopplerbasierten Verfahren ist dem Autor nicht bekannt.

5.3.4 Vergleich von SWE und CEUS der Prostata

Die derzeitige Datenlage zum Nutzen des CEUS der Prostata wurde in Kapitel 2.3.3 ausführlich dargestellt.

Die vorgestellten Studien beschreiben allesamt eine Zunahme der DR wenn die systematische mit der gezielten Biopsie kombiniert wird. Die Bandbreite dieser Zunahme liegt in einem Bereich von etwa 1 - 8%, so dass der zusätzliche Nutzen eher gering bis allenfalls modert ausgeprägt ist. Die Anzahl der Patienten, die mit diesem Verfahren untersucht und gezielt biopsiert werden müsste, um ein zusätzliches PCa zu diagnostizieren, liegt somit im Bereich von etwa 12,5 - 83 Patienten. Studien die die SWE mit dem CEUS der Prostata direkt vergleichen, sind dem Verfasser nicht bekannt.

5.3.5 Vergleich von SWE und Histoscanning der Prostata

Die Datenlage zum PHS wurde in Kapitel 2.3.4 dargestellt. Es konnten insgesamt 5 Studien zu diesem Thema identifiziert werden, diese zeigen sehr heterogene Ergebnisse.

Die beschriebene Studie von Hamann (61) zeigte ähnliche DR für die gezielte perineale und die systematische Biopsie, die DR der gezielten transrektalen Biopsien lag signifikant darunter. Die Kombination der Verfahren ergab einen Anstieg der DR im Vergleich zur systematischen Biopsie um 7,5%. Dazu waren allerdings 18 zusätzliche Biopsien erforderlich, der Anstieg der DR wurde von den Autoren als statistisch nicht signifikant angegeben. Eine weitere Studie des selben Autors (62) mit analogem Aufbau zeigte nahezu gleiche DR für alle 3 Modalitäten, bei Kombination der Verfahren stieg die DR um 8,3%, wobei auch hier insgesamt 18 zusätzliche Biopsien zu den bereits 14 Biopsien im Rahmen der systematischen Biopsie entnommen wurden. Die Werte für Spezifität und NPV waren mit 83% und 95% relativ hoch, die für Sensitivität und PPV waren mit 45% und 19% vergleichsweise niedrig.

Eine weitere Studie (64) verglich die gezielten Biopsien mit den systematischen Biopsien, methodisch bedingt war hier nur ein Vergleich und keine Kombination der Verfahren möglich. Die systematischen Biopsien zeigten hier deutliche höhere DR als die PHS-gestützten Biopsien. Die Übereinstimmung von den Ergebnissen des PHS und den histopathologischen Befunden rPVE, die in der genannten Studie ebenfalls untersucht wurden, zeigten keine signifikante Korrelation.

Eine Studie (65), die die Korrelation von PHS und pathologischem Präparat untersuchte, zeigte, dass in 46,2% der Fälle ein Karzinombefall je Oktant korrekt vorhergesagt werden konnte.

Eine retrospektive Analyse die die Übereinstimmung von histopathologischen Präparat und PHS-Befund je Sextant untersuchte, berechnete mittels ROC-Analyse eine AUC von 0,58 (63).

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass für das Histoscanning der Prostata, ebenso wie für die SWE, ein Nutzen bisher nicht ausreichend nachgewiesen werden konnte. Vergleichende Studien der beiden Verfahren sind dem Autor nicht bekannt.

5.3.6 Vergleich von SWE und ANNA/C-TRUS der Prostata

Die Datenlage des ANNA/C-TRUS wurde in Kapitel 2.3.5 dargestellt. Aufgrund der offensichtlichen Mängel der beiden vorgestellten Studien (67,68), kann somit festgestellt werden, dass es keine Evidenz für den Nutzen des vorgestellten Verfahrens gibt. Vergleiche der SWE mit dem genannten Verfahren sind dem Verfasser nicht bekannt.

5.3.7 Vergleich von SWE und mpMRT der Prostata

Die Datenlage zur mpMRT wurde in Kapitel 2.3.6 ausführlich dargestellt.

Die genauere Betrachtung des Reviews von van Hove et al. (24) zeigt, dass bei 5 von 13 Studien die DR bei alleiniger gezielter Biopsie höher war, als bei der systematischen Biopsie, obwohl hier im Durchschnitt nur ca. 3,5 Biopsien entnommen wurden; bei den systematischen Biopsien hingegen wurden zumeist 10 – 12 Biopsien entnommen, in 2 Fällen wurden 18 bzw. 28 Proben entnommen. Angaben zur statistischen Signifikanz der höheren DR waren allerdings nicht verfügbar. Vergleicht man das kombinierte Verfahren, also die Hinzunahme der gezielten zur systematischen Biopsie, mit der ausschließlichen systematischen Biopsie, so zeigt sich bei allen Studien ein Anstieg der DR. Dieser war allerdings sehr unterschiedlich ausgeprägt und lag im Bereich von 1 – 43%. Angaben über die statistische Signifikanz lagen für die Studien mit Kontrolle am selben Patienten nur in einem Fall vor. Der mittlere Unterschied der DR lag bei Betrachtung aller 15 Studien bei ca. 15%, der mediane Unterschied bei 14%. Berücksichtigt man ausschließlich die beiden Studien von Park (93) und Sciarra (94), die eine Randomisierung in 2 Arme vor-

nahmen, zeigte sich jeweils ein signifikanter Anstieg der DR mit einem Unterschied von 20% bzw. 25%.

Die diskutierte Studie von Filson et al. (105), die einen analogen Aufbau zu den von van Hove untersuchten Arbeiten aufweist, zeigte einen signifikanten Anstieg der DR für csPCa von 24% auf 35%, wenn die gezielte Biopsie zusätzlich zur systematischen Biopsie angewendet wurde. Ferner konnte gezeigt werden, dass mit den gezielten Biopsien signifikant häufiger Karzinome mit einem GS ≥ 7 detektiert wurden, mit den systematischen hingegen signifikant häufiger PCa mit einem Gleason Score von 6.

Die bisher diskutierten Untersuchungen beschäftigen sich zum überwiegenden Anteil mit Patienten, die sich einer Re-Biopsie unterzogen oder mit gemischten Gruppen von Re- und Erstbiopsien. Die beiden Studien von Baco (106) und Porpiglia (107) hingegen schlossen ausschließlich Patienten ein, die sich einer Erstbiopsie unterzogen. Baco konnte dabei keine signifikante Unterschiede der DR der beiden Gruppen nachweisen (59% vs. 54%; $p = 0,4$), Porpiglia hingegen zeigte signifikant bessere DR für die Gruppe mit zusätzlicher gezielter Biopsie von auffälligen Läsionen in der mpMRT (50,5% vs. 29,5%; $p = 0,002$).

Die ausführlich diskutierte Metaanalyse von Schoots et al. (95) konnte zeigen, dass mit Hilfe der mpMRT die Sensitivität zu Detektion eine PCa nicht signifikant erhöht werden konnte. Dies gilt aber nur für Nachweis jeglicher PCa bzw. ohne Differenzierung nach der Vorgeschichte. Betrachtet man die Detektion im Rahmen einer Re-Biopsie, so konnte gezeigt werden, dass mit Hilfe der mpMRT die Sensitivität sowohl für jegliches PCa, als auch für ein csPCa, signifikant gesteigert werden konnte. Die Steigerung der DR für ein csPCa im Rahmen einer Erstbiopsie war mit einem Wert von 1,10 für die relative Sensitivität und einem 95%-KI für von 1,00 – 1,22 grenzwertig nicht signifikant. Fütterer et al. (80) kamen in Ihrem Review zu der Auffassung, dass csPCa mit ausreichender Genauigkeit erkannt werden könnten, und zwar sowohl im Rahmen einer Erst-, als auch einer Re-Biopsie. Bei klini-

schem Verdacht sollte aber derzeit, laut der Meta-Analyse von Moldovan et al. (96), auf eine Biopsie trotz unauffälliger mpMRT nicht verzichtet werden.

In der bereits erwähnten Untersuchung von Le et al. (108) wurde die Übereinstimmung der mpMRT mit dem histologischen Präparat nach rPVE untersucht. Es konnte dabei gezeigt werden, dass der Index-Tumor in 80% der Fälle detektiert wurde. Die Detektion gelang zuverlässiger bei steigendem Gleason Score und steigendem Tumolvolumen; Tumore mit einem GS von 6 wurden nur in 24% der Fälle detektiert, Tumore mit einem GS von 9 in 80% der Fälle. Die Autoren betonten allerdings, dass auf die systematische Biopsie weiterhin nicht verzichtet werden könne, da in der Untersuchung knapp 30% der Tumore mit einem $GS \geq 7$ bzw. mit einem Durchmesser $> 1\text{ cm}$ nicht detektiert werden konnten.

In der Untersuchung von Radtke et al. (109) wurde bestätigt, dass mit der Kombination von gezielter und systematischer der Großteil der Indexläsionen erkannt werden kann - in diesem Fall 96% - und dass auf die systematische Biopsie nicht verzichtet sollte, da ansonsten ein nicht unerheblicher Anteil von PCa nicht entdeckt würde.

Beim Vergleich der 3 Biopsie-Techniken, also der in-bore-Biopsie (MRI-TB), der MRT-TRUS-Fusionsbiopsie (FUS-TB) und der kognitiven Fusionsbiopsie (COG-TB), zeigte sich, insbesondere hinsichtlich der Detektion eines csPCa, kein klarer Vorteil einer Biopsietechnik (77).

Aufgrund der dargestellten Datenlage lässt sich somit feststellen, dass sich, im Gegensatz zur SWE-gestützten Biopsie, durch die Anwendung der mpMRT-basierten Biopsie in Kombination mit der systematischen Biopsie, ein zusätzlicher Nutzen für die Patienten erreichen lässt.

Es existiert zwar ein direkter Vergleich zwischen mpMRT und RT-Elastographie an einer kleinen Gruppe von 39 Patienten, welcher eine höhere DR für die mpMRT (168) zeigte; direkte Vergleiche zwischen mpMRT-basierten und SWE-basierten Biopsien sind dem Autor allerdings nicht bekannt.

5.4 Evaluation der SWE

5.4.1 Vorteile des Verfahrens

Ein Vorteil der SWE ist die Tatsache, dass das Verfahren prinzipiell schnell und unkompliziert umzusetzen ist. Bei vorhandenem Gerät kann das Verfahren ohne spezielle Vorbereitung letztlich bei jedem Patienten angewendet werden, der auch für einen konventionellen TRUS geeignet ist. Die begleitende Gabe von Medikamenten bzw. Kontrastmitteln ist nicht erforderlich. Die Dauer der Untersuchung hängt zwar auch von der Erfahrung des Untersuchers ab, bei entsprechenden Kenntnissen ist diese aber schneller umzusetzen als beispielsweise eine mpMRT. Des Weiteren muss die Untersuchung, im Gegensatz zur mpMRT, nicht notwendigerweise bei einem Facharzt für Radiologie erfolgen, sondern kann ohne weitere Überweisung direkt und unmittelbar beim primär untersuchenden Arzt, in aller Regel also dem Facharzt für Urologie, erfolgen, sofern dieser mit der SWE vertraut ist. Da es sich um ein ultraschall-basiertes Verfahren handelt, bestehen des Weiteren keine Bedenken hinsichtlich ionisierender Strahlung oder starken Magnetfeldern bzw. ist nicht mit negativen Auswirkungen auf die Gesundheit der zu untersuchenden Patienten zu rechnen. Wie unter 2.1.9 ausgeführt, zeigt der Vergleich mit der RT-Elastographie eine methodisch bedingte tendenziell geringere Untersucherabhängigkeit der SWE. Aufgrund dessen wird auch eine schnellere Erlernbarkeit des Verfahrens postuliert, eine entsprechende Aussage ist beispielsweise in den *„Guidelines and Recommendations on the Clinical Use of Ultrasound Elastography: Part 5. Prostate“* der *„World Federation of Ultrasound in Medicine and Biology (WFUMB)“* (169) zu lesen. Von den Autoren wird allerdings eingeräumt, dass keine vergleichenden Studien zwischen der RT-Elastographie und der SWE existieren.

5.4.2 Nachteile und Limitationen des Verfahrens

Generell gilt, wenn im Rahmen eines bildgebenden Verfahrens bei Auffälligkeiten zusätzliche Biopsien aus den entsprechenden Regionen der Prostata entnommen werden, so werden in einem solchen Fall mehr Biopsien genommen, als bei einer

ausschließlichen systematischen Biopsie. Es muss daher bedacht werden, dass bei steigender Biopsiezahl auch mit einer Steigerung der DR zu rechnen ist. Unter 5.1.2 wurde der Zusammenhang zwischen steigender Biopsiezahl und steigender DR bereits ausführlich erörtert. Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass für die SWE sowohl in der vorliegenden Studie als auch in den bisher veröffentlichten Arbeiten der Anstieg der DR nicht signifikant darüber hinaus ging, was im Rahmen der zusätzlich entnommenen Biopsien ohnehin zu erwarten war.

Wie im vorherigen Abschnitt angeführt, ist ein möglicher Vorteil des Verfahrens die potentiell geringere Untersucherabhängigkeit im Vergleich zur RT-Elastographie. Die Ergebnisse der SWE in Abhängigkeit des Operators wurden bereits unter 4.5.9 vorgestellt und unter 5.1.3 diskutiert. Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass dieser Vorteil in der vorliegenden Studie nicht eindeutig bestätigt werden konnte. Valide Aussagen zu dieser Fragestellung waren in diesem Rahmen allerdings nicht zu treffen, bzw. war die Untersucherabhängigkeit auch nicht der primäre Gegenstand dieser Untersuchung.

Generell kann man aber feststellen, dass ein potentieller Einfluss des Untersuchers auf die Ergebnisse der SWE methodisch bedingt möglicherweise zwar geringer ist als bei der RT-Elastographie, generell ist aber auch die SWE eine untersucherabhängige Methode. Wie in den *WFUMB-Guidelines* (169) angemerkt, sollte die Untersuchung mit möglichst geringem Druck der Messsonde auf die Prostata erfolgen. Dies hat den Hintergrund, dass bei vermehrtem Druck die Steifigkeit des Gewebes in non-linearer, bzw. überproportionaler Weise ansteigt, und erhöhter extrinsischer Druck im Rahmen der Messung somit zu falschen Ergebnissen führen kann (5,170). Somit ist die Erfahrung und Expertise des Untersuchers auch bei der SWE ein entscheidender Faktor.

Die wesentliche Frage in Bezug auf den Nutzen der SWE der Prostata ist allerdings jene, ob Prostatakarzinome wirklich steifer sind, als das umliegende, gutartige Prostatagewebe.

Eine Untersuchung von Phipps et al. (171) hat die mechanischen Eigenschaften von gutartigem und malignem Prostatagewebe in vitro untersucht. Dazu wurde Gewebe, welches im Rahmen einer transurethralen Prostataresektion gewonnen wurde, hinsichtlich visko-elastischer und morphologischer Parameter analysiert. Die Autoren fanden dabei signifikante Unterschiede sowohl hinsichtlich morphologischer Parameter wie dem Anteil epithelialen Gewebes, dem Anteil glatter Muskelzellen, dem Anteil von Kollagen Typ III oder der Fläche der Azini der Prostata-drüsen. Des Weiteren wurde auch signifikante Unterschiede hinsichtlich des visko-elastischen Parameters der Phasendifferenz ($\tan\delta$) gefunden. Die Autoren folgten daraus, dass im Rahmen der Studie objektiv messbare Unterschiede der mechanischen Eigenschaften zwischen benignem und malignem Prostatagewebe nachgewiesen werden konnten.

Derartige in vitro durchgeführten Untersuchungen stellen naturgemäß immer eine Vereinfachung des Zustandes im menschlichen Körper da. Daher muss die Übertragbarkeit solcher Ergebnisse auf die Situation in vivo generell kritisch betrachtet werden. Die Zusammenhänge zwischen Steifigkeit und histologischer Beschaffenheit des Gewebes sowie Steifigkeit und jeweiliger Lokalisation innerhalb der Prostata werden in der unter 2.2.1 vorgestellten und unter 5.2 diskutierten Studie von Rouvière et al. (16) sehr präzise dargestellt. Eine wesentliche Aussage dieser Arbeit ist, dass Prostatakarzinome zwar durchschnittlich steifer sind als benignes Gewebe, dass aber die Lokalisation innerhalb der Prostata einen entscheidenden Faktor für den absoluten Wert der Steifigkeit darstellt. So zeigten in der axialen Messebene gemessen Karzinome in der lateralen PZ mit einem Wert von $E = 39 \text{ kPa}$ eine geringere Steifigkeit, als benignes Gewebe in der TZ, das einen durchschnittlichen Wert für den Elastizitätsmodul von $E = 44 \text{ kPa}$ aufwies. Wenn man einen Vergleich zwischen axial und sagittal gemessenen Werten aufstellt, so ist der Unterschied zwischen den beiden genannten Regionen mit Werten von 39 kPa für die laterale PZ und 65 kPa für die TZ noch ausgeprägter, was wiederum ein Hinweis dafür ist, dass auch die Art und Weise der Anwendung der SWE einen Ein-

fluss auf die Ergebnisse hat. Man kann daher feststellen, dass in vivo viele Faktoren einen Einfluss auf die gemessene Steifigkeit des Gewebes haben können.

Als weiteren Faktor sind in diesem Zusammenhang Verkalkungen der Prostata zu nennen, die auch einen Grund für einen hohen Wert des Elastizitätsmoduls darstellen können (12). Laut *WFUMB-Guidelines* (169) sollte daher immer auch das B-Bild des konventionellen TRUS mit berücksichtigt werden.

Eine prinzipielle technische Limitation des Verfahrens ist die begrenzte Eindringtiefe, die auf 3 – 4 cm beschränkt ist (15,169). Dadurch ist die Detektion von anterioren Tumoren, insbesondere bei großen Drüsenvolumina, eingeschränkt. Rouvière berichtete beispielsweise, dass bei 22 von 31 Patienten die anterioren Areale der Prostata nicht adäquat beurteilt werden konnten (16).

Des Weiteren ist die Beurteilbarkeit der TZ der Prostata eingeschränkt. Die Arbeit von Rouvière (16) ist nach Kenntnis des Verfassers bisher die einzige, die sich mit dem Nachweis von PCa in der TZ mit Hilfe der SWE befasst. Die Autoren merken selbst an, dass die Fallzahl für valide Aussagen zu gering sei. In den Arbeiten von Barr (12), Woo (14), Correias (18) und Boehm (17) berichteten die Autoren, dass die SWE nur innerhalb der peripheren Zone erfolgte. In den übrigen bisher diskutierten Studien zur SWE der Prostata (13,15,19) wurde die TZ nicht direkt ausgeschlossen, fand aber auch keine explizite Erwähnung. Die eingeschränkte Beurteilbarkeit der TZ wird in den *WFUMB-Guidelines* gesondert herausgestellt (169).

Zusammenfassend kann man feststellen, dass Prostatakarzinome zwar in der Regel eine höhere Steifigkeit aufweisen als benignes Gewebe, dass es aber diverse Faktoren gibt, die bei benignem Gewebe zu einer erhöhten Steifigkeit führen können und dass die vermessene Region innerhalb der Prostata einen wesentlichen Einfluss auf die Steifigkeit des Prostatagewebes hat. Als methodisch bedingte Einschränkungen der SWE sind zum einen die begrenzte Eindringtiefe zu nennen, zum anderen die Tatsache, dass die relative Position der Messsonde zur Prostata und ein variierender Druck auf die Prostata die Ergebnisse der Messung in nicht unerheblichem Maße beeinflussen können.

5.4.3 Limitationen der Studie

Wenn man den Aufbau der vorliegenden Studie betrachtet, so ist als ein Kritikpunkt der retrospektive Aufbau anzumerken. Die Durchführung der gesamten Prozedur erfolgte nach hausinternen Standardprozeduren und folgte nicht einem im Vorfeld der Studie festgelegtem Studienprotokoll. Daraus ergeben sich einige Besonderheiten, die kritisch hinterfragt werden sollten. Dabei ist insbesondere die Durchführung der Biopsie zu nennen, die unter 3.4.2 beschrieben ist. Das Biopsieschema weicht von der Empfehlung der S3-Leitlinie (32) ab; dort wird eine Entnahme von 10 – 12 Zylinder aus den Regionen „APEX, MITTE und BASIS“ mit zusätzlicher Angabe der „Entnahme-Zone“ gefordert, die in „laterale periphere, mittlere periphere und transitionale Zone“ eingeteilt werden soll. In der vorliegenden Studie erfolgte die Einteilung analog Abbildung 1, die eine Einteilung in 5 Regionen je Seite vorsieht, aus denen nach Maßgabe des Operators je 1 – 2 Proben entnommen wurden. Die tatsächliche Anzahl der entnommenen Zylinder je Patient ist somit nicht mehr exakt nachzuvollziehen, da es sich streng genommen um die Anzahl der biopsierten Regionen bzw. Läsionen handelt. Des Weiteren wurde nach Maßgabe des Operators bei kleinen Drüsenvolumina und/oder Erstbiopsien auch auf die Biopsie der Transitionalzone verzichtet. Diese Besonderheiten wären bei einem prospektiven Vorgehen mit entsprechendem Studienprotokoll so möglicherweise nicht aufgetreten.

Ein weiterer Kritikpunkt im Rahmen der Biopsie ist die Tatsache, dass der Operateur gegenüber den Befunden von vorab durchgeführten bildgebenden Untersuchungen wie MRT- oder Histoscanning-Untersuchungen nicht verblindet war. Des Weiteren wurden die SWE-Untersuchung und die anschließende SWE-gestützte und systematische Biopsie wurde vom selben Operateur in einer Sitzung durchgeführt. Dies zieht die Gefahr einer Verzerrung der Ergebnisse der systematischen Biopsie nach sich, da der jeweilige Operateur durch das Wissen über die Ergebnisse der jeweiligen Untersuchung beeinflusst worden sein könnte.

Weiterhin ist im Rahmen des retrospektiven Designs der Studie die Vollständigkeit der Daten zu kritisieren, da nicht von allen Patienten alle Informationen im Nachhinein zur Verfügung standen. Eine Übersicht über die fehlenden Werte ist in *Abbildung 34* dargestellt.

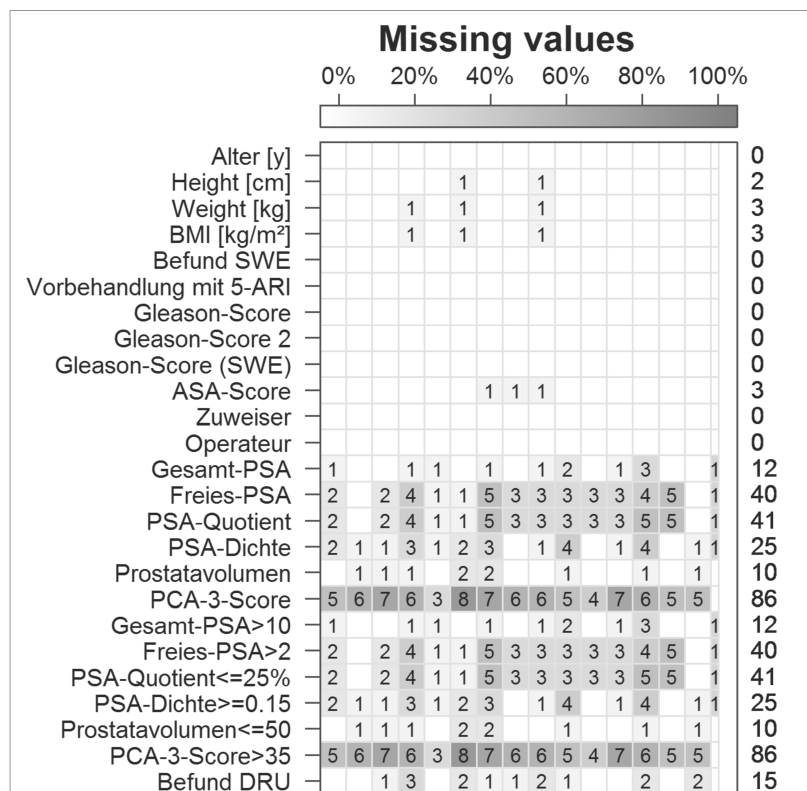


Abbildung 34: Übersicht fehlende Werte

Als weiteren Kritikpunkt kann man anmerken, dass 12,4% der Eingriffe von vergleichsweise unerfahrenen Operateuren durchgeführt wurden, die jeweils nur 6,5% bzw. 5,9% der Eingriffe vornahmen. Ferner zeigten sich, wie unter 4.5.9 dargestellt, unterschiedliche DR zwischen den beiden Operateuren, die den Großteil der Eingriffe vornahmen, die Unterschiede waren allerdings zumeist statistisch nicht signifikant. Dennoch kann der Einfluss der unterschiedlichen Qualität der Operateure möglicherweise zu einer Verzerrung der Ergebnisse führen.

Ein weiterer Kritikpunkt, der dem retrospektiven Vorgehen geschuldet ist, ist die limitierte Fallzahl bzw. die im Vorfeld nicht durchgeführte Fallzahlplanung. Wie unter 3.7.6 beschrieben, konnte bei der gegebenen Fallzahl von etwa 150 Proben ein Unterschied der patientenbezogenen DR von 10% mit einer Wahrscheinlichkeit von 80% erkannt werden. Um auch geringere Unterschiede der DR zu detektieren, hätten mehr Patienten eingeschlossen werden müssen, was aber aufgrund des retrospektiven Vorgehens nicht möglich war.

Des Weiteren ist anzumerken, dass es sich bei dem untersuchten Kollektiv nur um eine Stichprobe aus der gesamten Studienpopulation, also aller Männer die die Einschlusskriterien erfüllen, handelt. Rückschlüsse auf die gesamte Studienpopulation sind beim vorliegenden Studienaufbau mit entsprechender Vorsicht zu ziehen bzw. sollte bedacht werden, dass Verzerrungen aufgrund der mangelnden Repräsentativität wahrscheinlich sind.

Als abschließenden Kritikpunkt kann man feststellen, dass in dieser Studie im Rahmen der SWE weder für suspekte, noch für unauffällige Regionen Werte für den Elastizitätsmodul dokumentiert wurden. Die Einschätzung, dass es sich um ein suspektes Areal handelt, erfolgte also ausschließlich anhand der Farbskala bzw. anhand der subjektiven Einschätzung des Operateurs. Die Speicherung der gesamten SWE-Messung als Cine-Loop im Gerät und die Vermessung jeder Region und die anschließende Entscheidung ob eine Region biopsiert werden sollte oder nicht, ist allerdings ein zeitaufwändiges Unterfangen und kann im klinischen Alltag so nicht regelhaft abgebildet werden. Dieser Kritik der nicht erfolgten Vermessung der entsprechenden Regionen kann man daher entgegen, dass die SWE somit unter Alltagsbedingungen evaluiert wurde.

6 Fazit

In dieser Studie sollte der diagnostischen Nutzen der SWE evaluiert werden. Die Untersuchung ergab, dass durch den zusätzlichen Einsatz der SWE die patientenbezogenen Detektionsraten sowohl für jegliche Prostatakarzinome, als auch für klinisch signifikante Prostatakarzinome, nicht signifikant gesteigert werden konnten. Auch konnte nicht gezeigt werden, dass die Detektionsraten je Biopsiezylinder für die SWE-gesteuerten Biopsien über jenen der systematisch entnommenen Biopsien lagen. Ferner wurde demonstriert, dass die Wahrscheinlichkeit sowohl für das Vorhandensein eines Prostatakarzinoms, als auch eines klinisch signifikanten Prostatakarzinoms, unabhängig vom Ergebnis der SWE war.

Zusammenfassend kann man also festhalten, dass ein Zusatznutzen der SWE nicht belegt werden konnte.

Bei kritischer Betrachtung der vorhandenen Datenlage zur SWE, liegt dieses Resultat allerdings nicht im Widerspruch zu den bisher veröffentlichten Ergebnissen, da dieser Nachweis bisher nicht stichhaltig gelungen ist. Diese Studie ist aufgrund der Patientenzahl, des retrospektiven Charakters und der weiteren, im vorherigen Abschnitt dargestellten Kritikpunkte, aber nicht dazu geeignet eine abschließende Beurteilung der SWE zu treffen. Vielmehr sollte exploriert werden, ob die SWE unter den Bedingungen des klinischen Alltages einen zusätzlichen Nutzen für die Patienten aufweist. Dieser Nachweis ist unter den gegebenen Bedingungen nicht gelungen.

Um ein entsprechendes Urteil über die SWE von hohem Evidenzgrad zu ermöglichen, wären prospektive randomisierte Studien mit adäquatem Studiendesign und ausreichender Patientenzahl erforderlich.

Auch die Kombination der SWE mit anderen bildgebenden Verfahren, insbesondere der mpMRT im Rahmen einer Fusionsbiopsie, wäre ein möglicher Ansatz das diagnostische Potential des Verfahrens weiter zu evaluieren.

Des Weiteren wäre denkbar, die SWE in Kombination mit anderen diagnostischen Verfahren in den klinischen Ablauf zu implementieren. Insbesondere im Hinblick auf die Vermeidung unnötiger Biopsien, wäre es denkbar anhand von Risikoscores die Wahrscheinlichkeit für ein Prostatakarzinom im konkreten Fall anzugeben. In diese Risikoscores könnten zusätzlich zu Parametern wie Alter, Familienanamnese, Anzahl an Vorbiopsien, Tastbefund, PSA-Wert, PSA-Derivate und PCA3-Score auch bildgebende Verfahren wie die mpMRT und die SWE implementiert werden.

7 Literaturverzeichnis

1. Krebs in Deutschland 2011/2012.
10. Ausgabe. Robert-Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg). Berlin, 2015 Dec.
[Zugriff am 01.09.2017].
URL: http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2015/krebs_in_deutschland_2015.pdf?__blob=publicationFile
2. Bamber J, Cosgrove D, Dietrich CF, Fromageau J, Bojunga J, Calliada F, et al. EFSUMB guidelines and recommendations on the clinical use of ultrasound elastography. Part 1: Basic principles and technology. *Ultraschall Med.* 2013; 34(2):169-84.
3. WILKINS RH. NEUROSURGICAL CLASSIC. XVII. *J Neurosurg.* 1964 Mar;21(3):240-4.
4. Haas U. Physik für Pharmazeuten und Mediziner nach dem Gegenstandskatalog mit Prüfungsfragen und Antworten Ein Lehrbuch für alle Studierenden mit Physik als Nebenfach.
Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH; 1988.
5. Bamber J. EFSUMB guidelines and recommendations on the clinical use of ultrasound elastography. Appendix. *Ultraschall Med.* 2013 Apr 9;(34):1-3.
6. König K, Scheipers U, Pesavento A, Lorenz A, Ermert H, Senge T. Initial experiences with real-time elastography guided biopsies of the prostate. *J Urol. Elsevier;* 2005 Jul;174(1):115-7.
7. Castéra L, Vergniol J, Foucher J, Le Bail B, Chanteloup E, Haaser M, et al. Prospective comparison of transient elastography, Fibrotest, APRI, and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C. *Gastroenterology.* 2005 Feb;128(2):343-50.
8. Palmeri ML, Wang MH, Rouze NC, Abdelmalek MF, Guy CD, Moser B, et al. Noninvasive evaluation of hepatic fibrosis using acoustic radiation force-based shear stiffness in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *J Hepatol.* 2011 Sep;55(3):666-72.
9. Bercoff J, Tanter M, Fink M. Supersonic shear imaging: a new technique for soft tissue elasticity mapping. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control.* 2004 Apr;51(4):396-409.

10. Tanter M, Bercoff J, Athanasiou A, Deffieux T, Gennisson J-L, Montaldo G, et al. Quantitative assessment of breast lesion viscoelasticity: initial clinical results using supersonic shear imaging. *Ultrasound Med Biol*. 2008 Sep;34(9):1373-86.
11. Muller M, Gennisson J-L, Deffieux T, Tanter M, Fink M. Quantitative viscoelasticity mapping of human liver using supersonic shear imaging: preliminary in vivo feasibility study. *Ultrasound Med Biol*. 2009 Feb;35(2):219-29.
12. Barr RG, Memo R, Schaub CR. Shear wave ultrasound elastography of the prostate: initial results. *Ultrasound Q*. 2012 Mar;28(1):13-20.
13. Ahmad S, Cao R, Varghese T, Bidaut L, Nabi G. Transrectal quantitative shear wave elastography in the detection and characterisation of prostate cancer. *Surg Endosc*. 2013 Sep;27(9):3280-7.
14. Woo S, Kim SY, Cho JY, Kim SH. Shear wave elastography for detection of prostate cancer: a preliminary study. *Korean J Radiol*. 2014 May;15(3):346-55.
15. Boehm K, Salomon G, Beyer B, Schiffmann J, Simonis K, Graefen M, et al. Shear wave elastography for localization of prostate cancer lesions and assessment of elasticity thresholds: implications for targeted biopsies and active surveillance protocols. *J Urol. Elsevier*; 2015 Mar;193(3):794-800.
16. Rouvière O, Melodelima C, Hoang Dinh A, Bratan F, Pagnoux G, Sanzalone T, et al. Stiffness of benign and malignant prostate tissue measured by shear-wave elastography: a preliminary study. *Eur Radiol*. 2017 May;27(5):1858-66.
17. Boehm K, Budäus L, Tennstedt P, Beyer B, Schiffmann J, Larcher A, et al. Prediction of Significant Prostate Cancer at Prostate Biopsy and Per Core Detection Rate of Targeted and Systematic Biopsies Using Real-Time Shear Wave Elastography. *Urol Int. Karger Publishers*; 2015;95(2):189-96.
18. Correas JM, Tissier A-M, Khairoune A, Vassiliu V, Méjean A, Hélénon O, et al. Prostate cancer: diagnostic performance of real-time shear-wave elastography. *Radiology*. 2015 Apr;275(1):280-9.
19. Porsch M, Wendler JJ, Liehr U-B, Lux A, Schostak M, Pech M. New aspects in shear-wave elastography of prostate cancer. *J Ultrason*. 2015 Mar;15(60):5-14.
20. Woo S, Kim SY, Lee MS, Cho JY, Kim SH. Shear wave elastography assessment in the prostate: an intraobserver reproducibility study. *Clin Imaging. Elsevier*; 2015 May;39(3):484-7.

21. Cochlin DL, Ganatra RH, Griffiths DFR. Elastography in the detection of prostatic cancer. *Clin Radiol*. 2002 Nov;57(11):1014-20.
22. Eggert T, Khaled W, Wenske S, Ermert H, Noldus J. [Impact of elastography in clinical diagnosis of prostate cancer. A comparison of cancer detection between B-mode sonography and elastography-guided 10-core biopsies]. *Urologe*. 2008 Sep;47(9):1212-7.
23. Brock M, Bodman von C, Palisaar RJ, Lötters B, Sommerer F, Deix T, et al. The impact of real-time elastography guiding a systematic prostate biopsy to improve cancer detection rate: a prospective study of 353 patients. *J Urol*. Elsevier; 2012 Jun;187(6):2039-43.
24. van Hove A, Savoie P-H, Maurin C, Brunelle S, Gravis G, Salem N, et al. Comparison of image-guided targeted biopsies versus systematic randomized biopsies in the detection of prostate cancer: a systematic literature review of well-designed studies. *World J Urol*. Springer Berlin Heidelberg; 2014 Aug;32(4):847-58.
25. Pallwein L, Mitterberger M, Struve P, Horninger W, Aigner F, Bartsch G, et al. Comparison of sonoelastography guided biopsy with systematic biopsy: impact on prostate cancer detection. *Eur Radiol*. Springer-Verlag; 2007 Sep;17(9):2278-85.
26. Aigner F, Pallwein L, Junker D, Schäfer G, Mikuz G, Pedross F, et al. Value of real-time elastography targeted biopsy for prostate cancer detection in men with prostate specific antigen 1.25 ng/ml or greater and 4.00 ng/ml or less. *J Urol*. 2010 Sep;184(3):913-7.
27. Ganzer R, Brandtner A, Wieland WF, Fritsche H-M. Prospective blinded comparison of real-time sonoelastography targeted versus randomised biopsy of the prostate in the primary and re-biopsy setting. *World J Urol*. 2012 Apr;30(2):219-23.
28. Salomon G, Drews N, Autier P, Beckmann A, Heinzer H, Hansen J, et al. Incremental detection rate of prostate cancer by real-time elastography targeted biopsies in combination with a conventional 10-core biopsy in 1024 consecutive patients. *BJU Int*. 2014 Apr;113(4):548-53.
29. Brock M, Bodman von C, Sommerer F, Lötters B, Klein T, Deix T, et al. Comparison of real-time elastography with grey-scale ultrasonography for detection of organ-confined prostate cancer and extra capsular extension: a prospective analysis using whole mount sections after radical prostatectomy. *BJU Int*. 2011 Oct;108(8 Pt 2):E217-22.

30. Salomon G, Köllerman J, Thederan I, Chun FK-H, Budäus L, Schlomm T, et al. Evaluation of prostate cancer detection with ultrasound real-time elastography: a comparison with step section pathological analysis after radical prostatectomy. *Eur Urol.* 2008 Dec;54(6):1354-62.
31. Boehm K, Tennstedt P, Beyer B, Schiffmann J, Beckmann A, Michl U, et al. Additional elastography-targeted biopsy improves the agreement between biopsy Gleason grade and Gleason grade at radical prostatectomy. *World J Urol.* Springer Berlin Heidelberg; 2016 Jun;34(6):805-10.
32. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms, Langversion 4.0, 2016 AWMF Registernummer: 043/022OL, 2016 Dec 14;:1-352. [Zugriff am 14.08.2017]
URL: <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/043-022OL.html>
33. Mottet N, Bellmunt J, Briers E, Bolla M, Bourke L, Conford P, et al. EAU - ESTRO - ESUR - SIOG Guidelines on Prostate Cancer 2017. 2017 Jun 30;:1-146. [Zugriff am 14.08.2017]
URL: http://uroweb.org/wp-content/uploads/09-Prostate-Cancer_2017_web.pdf
34. Eichler K, Hempel S, Wilby J, Myers L, Bachmann LM, Kleijnen J. Diagnostic value of systematic biopsy methods in the investigation of prostate cancer: a systematic review. *J Urol.* 2006 May;175(5):1605-12.
35. Shariat SF, Roehrborn CG. Using biopsy to detect prostate cancer. *Rev Urol.* 2008;10(4):262-80.
36. Eskew LA, Bare RL, McCullough DL. Systematic 5 region prostate biopsy is superior to sextant method for diagnosing carcinoma of the prostate. *J Urol.* 1997 Jan;157(1):199-202-discussion202-3.
37. Presti JC, Chang JJ, Bhargava V, Shinohara K. The optimal systematic prostate biopsy scheme should include 8 rather than 6 biopsies: results of a prospective clinical trial. *J Urol.* 2000 Jan;163(1):163-6-discussion166-7.
38. Babaian RJ. Extended field prostate biopsy enhances cancer detection. *Urology.* 2000 Apr;55(4):453-6.
39. Babaian RJ, Toi A, Kamoi K, Troncso P, Sweet J, Evans R, et al. A comparative analysis of sextant and an extended 11-core multisite directed biopsy strategy. *J Urol.* 2000 Jan;163(1):152-7.

40. Gore JL, Shariat SF, Miles BJ, Kadmon D, Jiang N, Wheeler TM, et al. Optimal combinations of systematic sextant and laterally directed biopsies for the detection of prostate cancer. *J Urol*. 2001 May;165(5):1554-9.
41. Jones JS, Patel A, Schoenfield L, Rabets JC, Zippe CD, Magi-Galluzzi C. Saturation Technique Does Not Improve Cancer Detection as an Initial Prostate Biopsy Strategy. *J Urol*. 2006 Feb;175(2):485-8.
42. Gosselaar C, Roobol MJ, Roemeling S, Wolters T, van Leenders GJLH, Schröder FH. The value of an additional hypoechoic lesion-directed biopsy core for detecting prostate cancer. *BJU Int*. 2008 Mar;101(6):685-90.
43. Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TLJ, Zappa M, Nelen V, et al. Screening and prostate cancer mortality: results of the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) at 13 years of follow-up. *Lancet*. Elsevier; 2014 Dec 6;384(9959):2027-35.
44. Toi A, Neill MG, Lockwood GA, Sweet JM, Tammsalu LA, Fleshner NE. The continuing importance of transrectal ultrasound identification of prostatic lesions. *J Urol*. 2007 Feb;177(2):516-20.
45. Sarkar S, Das S. A Review of Imaging Methods for Prostate Cancer Detection. *Biomed Eng Comput Biol*. 2016;7(Suppl 1):1-15.
46. Halpern EJ, Frauscher F, Strup SE, Nazarian LN, O'Kane P, Gomella LG. Prostate: high-frequency Doppler US imaging for cancer detection. *Radiology*. 2002 Oct;225(1):71-7.
47. Okihara K, Kojima M, Nakanouchi T, Okada K, Miki T. Transrectal power Doppler imaging in the detection of prostate cancer. *BJU Int*. 2000 Jun;85(9):1053-7.
48. Delgado Oliva F, Arlandis Guzman S, Bonillo García M, Broseta Rico E, Boronat Tormo F. Diagnostic performance of power doppler and ultrasound contrast agents in early imaging-based diagnosis of organ-confined prostate cancer: Is it possible to spare cores with contrast-guided biopsy? *European Journal of Radiology*. Elsevier; 2016 Oct;85(10):1778-85.
49. Sauvain JL, Palascak P, Nader N, Gomez W, Bloqueau P, Bregon JM, et al. [Power Doppler Imaging and prostate cancer: optional or necessary technique?]. *J Radiol*. 2006 Sep;87(9):1063-72.
50. Boukadoum N, Touati R, Demuynck F, Morvan J, Kadi A, Draouat S. [Is power Doppler US a good predictor of prostate cancer aggressiveness]. *J Radiol*. 2009 Mar;90(3 Pt 1):299-303.

51. Eisenberg ML, Cowan JE, Carroll PR, Shinohara K. The adjunctive use of power Doppler imaging in the preoperative assessment of prostate cancer. *BJU Int.* 2010 May;105(9):1237-41.
52. Harvey CJ, Pilcher J, Richenberg J, Patel U, Frauscher F. Applications of transrectal ultrasound in prostate cancer. *Br J Radiol.* 2012 Nov 1;85 Spec No 1:S3-17.
53. Mitterberger MJ, Aigner F, Horninger W, Ulmer H, Cavuto S, Halpern EJ, et al. Comparative efficiency of contrast-enhanced colour Doppler ultrasound targeted versus systematic biopsy for prostate cancer detection. *Eur Radiol.* Springer-Verlag; 2010 Dec;20(12):2791-6.
54. Halpern EJ, Gomella LG, Forsberg F, McCue PA, Trabulsi EJ. Contrast enhanced transrectal ultrasound for the detection of prostate cancer: a randomized, double-blind trial of dutasteride pretreatment. *J Urol.* Elsevier; 2012 Nov;188(5):1739-45.
55. Frauscher F, Klauser A, Volgger H, Halpern EJ, Pallwein L, Steiner H, et al. Comparison of contrast enhanced color Doppler targeted biopsy with conventional systematic biopsy: impact on prostate cancer detection. *J Urol.* 2002 Apr;167(4):1648-52.
56. Linden RA, Trabulsi EJ, Forsberg F, Gittens PR, Gomella LG, Halpern EJ. Contrast enhanced ultrasound flash replenishment method for directed prostate biopsies. *J Urol.* Elsevier; 2007 Dec;178(6):2354-8.
57. Taverna G, Morandi G, Seveso M, Giusti G, Benetti A, Colombo P, et al. Colour Doppler and microbubble contrast agent ultrasonography do not improve cancer detection rate in transrectal systematic prostate biopsy sampling. *BJU Int.* Blackwell Publishing Ltd; 2011 Dec;108(11):1723-7.
58. Zhao H-X, Xia C-X, Yin H-X, Guo N, Zhu Q. The value and limitations of contrast-enhanced transrectal ultrasonography for the detection of prostate cancer. *European Journal of Radiology.* Elsevier; 2013 Nov;82(11):e641-7.
59. Li Y, Tang J, Fei X, Gao Y. Diagnostic performance of contrast enhanced ultrasound in patients with prostate cancer: a meta-analysis. *Acad Radiol.* Elsevier; 2013 Feb;20(2):156-64.
60. Pummer K, Rieken M, Augustin H, Gutsch T, Shariat SF. Innovations in diagnostic imaging of localized prostate cancer. *World J Urol.* 2014 Aug;32(4):881-90.

61. Hamann MF, Hamann C, Schenk E, Al-Najar A, Naumann CM, Jünemann K-P. Computer-aided (HistoScanning) biopsies versus conventional transrectal ultrasound-guided prostate biopsies: do targeted biopsy schemes improve the cancer detection rate? *Urology*. Elsevier; 2013 Feb;81(2):370-5.
62. Hamann MF, Hamann C, Trettel A, Jünemann K-P, Naumann CM. Computer-aided transrectal ultrasound: does prostate HistoScanning™ improve detection performance of prostate cancer in repeat biopsies? *BMC Urol. BioMed Central*; 2015 Jul 30;15(1):76.
63. Schiffmann J, Tennstedt P, Fischer J, Tian Z, Beyer B, Boehm K, et al. Does HistoScanning™ predict positive results in prostate biopsy? A retrospective analysis of 1,188 sextants of the prostate. *World J Urol. Springer Berlin Heidelberg*; 2014 Aug;32(4):925-30.
64. Javed S, Chadwick E, Edwards AA, Beveridge S, Laing R, Bott S, et al. Does prostate HistoScanning™ play a role in detecting prostate cancer in routine clinical practice? Results from three independent studies. *BJU Int*. 2014 Oct;114(4):541-8.
65. Orczyk C, Rosenkrantz AB, Deng F-M, Melamed J, Babb J, Wysock J, et al. A prospective comparative analysis of the accuracy of HistoScanning and multiparametric magnetic resonance imaging in the localization of prostate cancer among men undergoing radical prostatectomy. *Urologic oncology*. Elsevier; 2016 Jan;34(1):3.e1-8.
66. Postema A, Mischi M, la Rosette de J, Wijkstra H. Multiparametric ultrasound in the detection of prostate cancer: a systematic review. *World J Urol. Springer Berlin Heidelberg*; 2015 Nov;33(11):1651-9.
67. Loch T. Computerized transrectal ultrasound (C-TRUS) of the prostate: detection of cancer in patients with multiple negative systematic random biopsies. *World J Urol. Springer-Verlag*; 2007 Aug;25(4):375-80.
68. Grabski B, Baeurle L, Loch A, Wefer B, Paul U, Loch T. Computerized transrectal ultrasound of the prostate in a multicenter setup (C-TRUS-MS): detection of cancer after multiple negative systematic random and in primary biopsies. *World J Urol. Springer-Verlag*; 2011 Oct;29(5):573-9.
69. Strunk T, Decker G, Willinek W, Mueller SC, Rogenhofer S. Combination of C-TRUS with multiparametric MRI: potential for improving detection of prostate cancer. *World J Urol. Springer Berlin Heidelberg*; 2014 Apr;32(2):335-9.

70. Röthke M, Blondin D, Schlemmer HP, Franiel T. [PI-RADS classification: structured reporting for MRI of the prostate]. *Rofo*. 2013 Mar;185(3):253-61.
71. Hegele A, Skrobek L, Hofmann R, Olbert P. [Multiparametric MRI, elastography, contrastenhanced TRUS. Are there indications with reliable diagnostic advantages before prostate biopsy?]. *Urologe A*. 2012 Sep;51(9):1270-7.
72. Weinreb JC, Barentsz JO, Choyke PL, Cornud F, Haider MA, Macura KJ, et al. PI-RADS Prostate Imaging - Reporting and Data System: 2015, Version 2. *Eur Urol*. 2016 Jan;69(1):16-40.
73. Barentsz JO, Weinreb JC, Verma S, Thoeny HC, Tempany CM, Shtern F, et al. Synopsis of the PI-RADS v2 Guidelines for Multiparametric Prostate Magnetic Resonance Imaging and Recommendations for Use. *Eur Urol*. 2016 Jan;69(1):41-9.
74. Barentsz JO, Richenberg J, Clements R, Choyke P, Verma S, Villeirs G, et al. ESUR prostate MR guidelines 2012. Vol. 22, *European radiology*. 2012. pp. 746-57.
75. Weinreb JC. Prostate Imaging - Reporting and Data System 2015 Version 2. American college of Radiology. 2015.
[Zugriff am 31.07.2017]
URL: <https://www.acr.org/~media/ACR/Documents/PDF/QualitySafety/Resources/PIRADS/PIRADS%20V2.pdf>
76. Hambrock T, Fütterer JJ, Huisman HJ, Hulsbergen-vandeKaa C, van Basten J-P, van Oort I, et al. Thirty-two-channel coil 3T magnetic resonance-guided biopsies of prostate tumor suspicious regions identified on multimodality 3T magnetic resonance imaging: technique and feasibility. *Invest Radiol*. 2008 Oct;43(10):686-94.
77. Wegelin O, van Melick HHE, Hooft L, Bosch JLHR, Reitsma HB, Barentsz JO, et al. Comparing Three Different Techniques for Magnetic Resonance Imaging-targeted Prostate Biopsies: A Systematic Review of In-bore versus Magnetic Resonance Imaging-transrectal Ultrasound fusion versus Cognitive Registration. Is There a Preferred Technique? *Eur Urol*. 2017 Apr;71(4):517-31.
78. Schilling D, Kuroschi M, Mager R, Tsaui I, Haferkamp A, Röthke M. [Fusion imaging in urology: combination of MRI and TRUS for detection of prostate cancer]. *Urologe A*. 2013 Apr;52(4):481-9.

79. Gayet M, van der Aa A, Beerlage HP, Schrier BP, Mulders PFA, Wijkstra H. The value of magnetic resonance imaging and ultrasonography (MRI/US)-fusion biopsy platforms in prostate cancer detection: a systematic review. *BJU Int.* 2016 Mar;117(3):392-400.
80. Fütterer JJ, Briganti A, De Visschere P, Emberton M, Giannarini G, Kirkham A, et al. Can Clinically Significant Prostate Cancer Be Detected with Multiparametric Magnetic Resonance Imaging? A Systematic Review of the Literature. *Eur Urol.* 2015 Dec;68(6):1045-53.
81. Delongchamps NB, Peyromaure M, Schull A, Beuvon F, Bouazza N, Flam T, et al. Prebiopsy magnetic resonance imaging and prostate cancer detection: comparison of random and targeted biopsies. *J Urol.* 2013 Feb;189(2):493-9.
82. Fiard G, Hohn N, Descotes J-L, Rambeaud J-J, Troccaz J, Long J-A. Targeted MRI-guided prostate biopsies for the detection of prostate cancer: initial clinical experience with real-time 3-dimensional transrectal ultrasound guidance and magnetic resonance/transrectal ultrasound image fusion. *Urology.* 2013 Jun;81(6):1372-8.
83. Haffner J, Lemaitre L, Puech P, Haber G-P, Leroy X, Jones JS, et al. Role of magnetic resonance imaging before initial biopsy: comparison of magnetic resonance imaging-targeted and systematic biopsy for significant prostate cancer detection. *BJU Int.* 2011 Oct;108(8 Pt 2):E171-8.
84. Labanaris AP, Engelhard K, Zugor V, Nützel R, Kühn R. Prostate cancer detection using an extended prostate biopsy schema in combination with additional targeted cores from suspicious images in conventional and functional endorectal magnetic resonance imaging of the prostate. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2010 Mar;13(1):65-70.
85. Lee SH, Chung MS, Kim JH, Oh YT, Rha KH, Chung BH. Magnetic resonance imaging targeted biopsy in men with previously negative prostate biopsy results. *J Endourol.* 2012 Jul;26(7):787-91.
86. Miyagawa T, Ishikawa S, Kimura T, Suetomi T, Tsutsumi M, Irie T, et al. Real-time Virtual Sonography for navigation during targeted prostate biopsy using magnetic resonance imaging data. *Int J Urol.* Blackwell Publishing Asia; 2010 Oct;17(10):855-60.
87. Pepe P, Garufi A, Priolo G, Candiano G, Pietropaolo F, Pennisi M, et al. Prostate cancer detection at repeat biopsy: can pelvic phased-array multiparametric MRI replace saturation biopsy? *Anticancer Res.* 2013 Mar;33(3):1195-9.

88. Puech P, Rouvière O, Renard-Penna R, Villers A, Devos P, Colombel M, et al. Prostate cancer diagnosis: multiparametric MR-targeted biopsy with cognitive and transrectal US-MR fusion guidance versus systematic biopsy--prospective multicenter study. *Radiology*. 2013 Aug;268(2):461-9.
89. Rastinehad AR, Turkbey B, Salami SS, Yaskiv O, George AK, Fakhoury M, et al. Improving detection of clinically significant prostate cancer: magnetic resonance imaging/transrectal ultrasound fusion guided prostate biopsy. *J Urol*. 2014 Jun;191(6):1749-54.
90. Sonn GA, Chang E, Natarajan S, Margolis DJ, Macairan M, Lieu P, et al. Value of targeted prostate biopsy using magnetic resonance-ultrasound fusion in men with prior negative biopsy and elevated prostate-specific antigen. *Eur Urol*. 2014 Apr;65(4):809-15.
91. Vourganti S, Rastinehad A, Yerram N, Nix J, Volkin D, Hoang A, et al. Multiparametric magnetic resonance imaging and ultrasound fusion biopsy detect prostate cancer in patients with prior negative transrectal ultrasound biopsies. *J Urol*. 2012 Dec;188(6):2152-7.
92. Wysock JS, Rosenkrantz AB, Huang WC, Stifelman MD, Lepor H, Deng F-M, et al. A prospective, blinded comparison of magnetic resonance (MR) imaging-ultrasound fusion and visual estimation in the performance of MR-targeted prostate biopsy: the PROFUS trial. *Eur Urol*. 2014 Aug;66(2):343-51.
93. Park BK, Park JW, Park SY, Kim CK, Lee HM, Jeon SS, et al. Prospective evaluation of 3-T MRI performed before initial transrectal ultrasound-guided prostate biopsy in patients with high prostate-specific antigen and no previous biopsy. *AJR Am J Roentgenol*. 2011 Nov;197(5):W876-81.
94. Sciarra A, Panebianco V, Ciccariello M, Salciccia S, Cattarino S, Lisi D, et al. Value of magnetic resonance spectroscopy imaging and dynamic contrast-enhanced imaging for detecting prostate cancer foci in men with prior negative biopsy. *Clin Cancer Res. American Association for Cancer Research*; 2010 Mar 15;16(6):1875-83.
95. Schoots IG, Roobol MJ, Nieboer D, Bangma CH, Steyerberg EW, Hunink MGM. Magnetic resonance imaging-targeted biopsy may enhance the diagnostic accuracy of significant prostate cancer detection compared to standard transrectal ultrasound-guided biopsy: a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol*. 2015 Sep;68(3):438-50.

96. Moldovan PC, Van den Broeck T, Sylvester R, Marconi L, Bellmunt J, van den Bergh RCN, et al. What Is the Negative Predictive Value of Multiparametric Magnetic Resonance Imaging in Excluding Prostate Cancer at Biopsy? A Systematic Review and Meta-analysis from the European Association of Urology Prostate Cancer Guidelines Panel. *Eur Urol*. 2017 Aug;72(2):250-66.
97. Grenabo Bergdahl A, Wilderäng U, Aus G, Carlsson S, Damber JE, Frånlund M, et al. Role of Magnetic Resonance Imaging in Prostate Cancer Screening: A Pilot Study Within the Göteborg Randomised Screening Trial. *Eur Urol*. 2016 Oct;70(4):566-73.
98. Hauth E, Hohmuth H, Cozub-Poetica C, Bernand S, Beer M, Jaeger H. Multiparametric MRI of the prostate with three functional techniques in patients with PSA elevation before initial TRUS-guided biopsy. *Br J Radiol*. 2015 Oct;88(1054):20150422.
99. Pepe P, Garufi A, Priolo G, Pennisi M. Can 3-Tesla pelvic phased-array multiparametric MRI avoid unnecessary repeat prostate biopsy in patients with PSA < 10 ng/mL? *Clin Genitourin Cancer*. 2015 Feb;13(1):e27-30.
100. Radtke JP, Kuru TH, Boxler S, Alt CD, Popeneciu IV, Huettenbrink C, et al. Comparative analysis of transperineal template saturation prostate biopsy versus magnetic resonance imaging targeted biopsy with magnetic resonance imaging-ultrasound fusion guidance. *J Urol*. 2015 Jan;193(1):87-94.
101. Pokorny MR, de Rooij M, Duncan E, Schröder FH, Parkinson R, Barentsz JO, et al. Prospective study of diagnostic accuracy comparing prostate cancer detection by transrectal ultrasound-guided biopsy versus magnetic resonance (MR) imaging with subsequent MR-guided biopsy in men without previous prostate biopsies. *Eur Urol*. 2014 Jul;66(1):22-9.
102. Thompson JE, Moses D, Shnier R, Brenner P, Delprado W, Ponsky L, et al. Multiparametric magnetic resonance imaging guided diagnostic biopsy detects significant prostate cancer and could reduce unnecessary biopsies and over detection: a prospective study. *J Urol*. 2014 Jul;192(1):67-74.
103. Numao N, Yoshida S, Komai Y, Ishii C, Kagawa M, Kijima T, et al. Usefulness of pre-biopsy multiparametric magnetic resonance imaging and clinical variables to reduce initial prostate biopsy in men with suspected clinically localized prostate cancer. *J Urol*. 2013 Aug;190(2):502-8.
104. Vinet M, Vlaeminck-Guillem V, Rouvière O, Perrin P, Paparel P, Devonec M, et al. [Does PCA3 score and prostatic MRI help selection of patients scheduled for initial prostatic biopsy?]. *Prog Urol*. 2013 Feb;23(2):121-7.

105. Filson CP, Natarajan S, Margolis DJA, Huang J, Lieu P, Dorey FJ, et al. Prostate cancer detection with magnetic resonance-ultrasound fusion biopsy: The role of systematic and targeted biopsies. *Cancer*. 2016 Mar 15;122(6):884-92.
106. Baco E, Rud E, Eri LM, Moen G, Vlatkovic L, Svindland A, et al. A Randomized Controlled Trial To Assess and Compare the Outcomes of Two-core Prostate Biopsy Guided by Fused Magnetic Resonance and Transrectal Ultrasound Images and Traditional 12-core Systematic Biopsy. *Eur Urol*. 2016 Jan;69(1):149-56.
107. Porpiglia F, Manfredi M, Mele F, Cossu M, Bollito E, Veltri A, et al. Diagnostic Pathway with Multiparametric Magnetic Resonance Imaging Versus Standard Pathway: Results from a Randomized Prospective Study in Biopsy-naïve Patients with Suspected Prostate Cancer. *Eur Urol*. 2017 Aug;72(2):282-8.
108. Le JD, Tan N, Shkolyar E, Lu DY, Kwan L, Marks LS, et al. Multifocality and prostate cancer detection by multiparametric magnetic resonance imaging: correlation with whole-mount histopathology. *Eur Urol*. 2015 Mar;67(3):569-76.
109. Radtke JP, Schwab C, Wolf MB, Freitag MT, Alt CD, Kesch C, et al. Multiparametric Magnetic Resonance Imaging (MRI) and MRI-Transrectal Ultrasound Fusion Biopsy for Index Tumor Detection: Correlation with Radical Prostatectomy Specimen. *Eur Urol*. 2016 Nov;70(5):846-53.
110. Richie JP, Catalona WJ, Ahmann FR, Hudson MA, Scardino PT, Flanigan RC, et al. Effect of patient age on early detection of prostate cancer with serum prostate-specific antigen and digital rectal examination. *Urology*. 1993 Oct;42(4):365-74.
111. Carvalhal GF, Smith DS, Mager DE, Ramos C, Catalona WJ. Digital rectal examination for detecting prostate cancer at prostate specific antigen levels of 4 ng./ml. or less. *J Urol*. 1999 Mar;161(3):835-9.
112. Gosselaar C, Roobol MJ, Roemeling S, Schröder FH. The role of the digital rectal examination in subsequent screening visits in the European randomized study of screening for prostate cancer (ERSPC), Rotterdam. *Eur Urol*. 2008 Sep;54(3):581-8.
113. Polascik TJ, Oesterling JE, Partin AW. Prostate specific antigen: a decade of discovery--what we have learned and where we are going. *J Urol*. 1999 Aug;162(2):293-306.

114. De Angelis G, Brandt B, Schmid H-P, Semjonow A. [From antigen to tumor marker. Results of research regarding PSA and its clinical applications]. *Urologe*. 2000 Jul;39(4):309-12.
115. Hori S, Blanchet J-S, McLoughlin J. From prostate-specific antigen (PSA) to precursor PSA (proPSA) isoforms: a review of the emerging role of proPSAs in the detection and management of early prostate cancer. *BJU Int*. 2013 Oct;112(6):717-28.
116. Stamey TA, Yang N, Hay AR, McNeal JE, Freiha FS, Redwine E. Prostate-specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate. *N Engl J Med*. 1987 Oct 8;317(15):909-16.
117. Rao AR, Motiwala HG, Karim OMA. The discovery of prostate-specific antigen. *BJU Int*. 2008 Jan;101(1):5-10.
118. Partin AW, Oesterling JE. The clinical usefulness of prostate specific antigen: update 1994. *J Urol*. 1994 Nov;152(5 Pt 1):1358-68.
119. Catalona WJ, Richie JP, Ahmann FR, Hudson MA, Scardino PT, Flanigan RC, et al. Comparison of digital rectal examination and serum prostate specific antigen in the early detection of prostate cancer: results of a multicenter clinical trial of 6,630 men. *J Urol*. 1994 May;151(5):1283-90.
120. Cooner WH, Mosley BR, Rutherford CL, Beard JH, Pond HS, Terry WJ, et al. Prostate cancer detection in a clinical urological practice by ultrasonography, digital rectal examination and prostate specific antigen. *J Urol*. 1990 Jun;143(6):1146-52-discussion1152-4.
121. Ellis WJ, Chetner MP, Preston SD, Brawer MK. Diagnosis of prostatic carcinoma: the yield of serum prostate specific antigen, digital rectal examination and transrectal ultrasonography. *J Urol*. 1994 Nov;152(5 Pt 1):1520-5.
122. Thompson IM, Pauler DK, Goodman PJ, Tangen CM, Lucia MS, Parnes HL, et al. Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level \leq 4.0 ng per milliliter. *N Engl J Med*. 2004 May 27;350(22):2239-46.
123. Semjonow A, Brandt B, Oberpenning F, Roth S, Hertle L. Discordance of assay methods creates pitfalls for the interpretation of prostate-specific antigen values. *Prostate Suppl*. 1996;7:3-16.
124. Stephan C, Klaas M, Müller C, Schnorr D, Loening SA, Jung K. Interchangeability of measurements of total and free prostate-specific antigen in serum with 5 frequently used assay combinations: an update. *Clin Chem. Clinical Chemistry*; 2006 Jan;52(1):59-64.

125. Oesterling JE, Jacobsen SJ, Chute CG, Guess HA. Serum prostate-specific antigen in a community-based population of healthy men: establishment of age-specific reference ranges. *JAMA*. 1993.
126. Littrup PJ, Kane RA, Mettlin CJ, Murphy GP, Lee F, Toi A, et al. Cost-effective prostate cancer detection. Reduction of low-yield biopsies. Investigators of the American Cancer Society National Prostate Cancer Detection Project. *Cancer*. 1994 Dec 15;74(12):3146-58.
127. Reissigl A, Pointner J, Horninger W, Ennemoser O, Strasser H, Klocker H, et al. Comparison of different prostate-specific antigen cutpoints for early detection of prostate cancer: results of a large screening study. *Urology*. Elsevier; 1995 Nov;46(5):662-5.
128. Catalona WJ, Partin AW, Slawin KM, Brawer MK, Flanigan RC, Patel A, et al. Use of the percentage of free prostate-specific antigen to enhance differentiation of prostate cancer from benign prostatic disease: a prospective multicenter clinical trial. *JAMA*. 1998 May 20;279(19):1542-7.
129. Benson MC, Whang IS, Olsson CA, McMahon DJ, Cooner WH. The use of prostate specific antigen density to enhance the predictive value of intermediate levels of serum prostate specific antigen. *J Urol*. 1992 Mar;147(3 Pt 2):817-21.
130. Semjonow A, Hamm M, Rathert P, Hertle L. Prostate-specific antigen corrected for prostate volume improves differentiation of benign prostatic hyperplasia and organ-confined prostatic cancer. *Br J Urol*. 1994 May;73(5):538-43.
131. Catalona WJ, Richie JP, deKernion JB, Ahmann FR, Ratliff TL, Dalkin BL, et al. Comparison of prostate specific antigen concentration versus prostate specific antigen density in the early detection of prostate cancer: receiver operating characteristic curves. *J Urol*. 1994 Dec;152(6 Pt 1):2031-6.
132. Catalona WJ, Beiser JA, Smith DS. Serum free prostate specific antigen and prostate specific antigen density measurements for predicting cancer in men with prior negative prostatic biopsies. *J Urol*. 1997 Dec;158(6):2162-7.
133. Carter HB, Pearson JD, Metter EJ, Brant LJ, Chan DW, Andres R, et al. Longitudinal Evaluation of Prostate-Specific Antigen Levels in Men With and Without Prostate Disease. *JAMA*. American Medical Association; 1992 Apr 22;267(16):2215-20.

134. Schmid H-P, McNeal JE, Stamey TA. Observations on the doubling time of prostate cancer. The use of serial prostate-specific antigen in patients with untreated disease as a measure of increasing cancer volume. *Cancer*. 1993 Mar 15;71(6):2031-40.
135. Vickers AJ, Savage C, O'Brien MF, Lilja H. Systematic review of pretreatment prostate-specific antigen velocity and doubling time as predictors for prostate cancer. *J Clin Oncol*. American Society of Clinical Oncology; 2009 Jan 20;27(3):398-403.
136. Berger AP, Deibl M, Strasak A, Bektic J, Pelzer AE, Klocker H, et al. Large-scale study of clinical impact of PSA velocity: long-term PSA kinetics as method of differentiating men with from those without prostate cancer. *Urology*. Elsevier; 2007 Jan;69(1):134-8.
137. Loeb S, Roehl KA, Catalona WJ, Nadler RB. Prostate specific antigen velocity threshold for predicting prostate cancer in young men. *J Urol*. Elsevier; 2007 Mar;177(3):899-902.
138. Loeb S, Catalona WJ. The Prostate Health Index: a new test for the detection of prostate cancer. *Ther Adv Urol*. SAGE Publications; 2014 Apr;6(2):74-7.
139. Lazzeri M, Haese A, la Taille de A, Palou Redorta J, McNicholas T, Lughezani G, et al. Serum isoform [-2]proPSA derivatives significantly improve prediction of prostate cancer at initial biopsy in a total PSA range of 2-10 ng/ml: a multicentric European study. *Eur Urol*. 2013 Jun;63(6):986-94.
140. Catalona WJ, Partin AW, Sanda MG, Wei JT, Klee GG, Bangma CH, et al. A multicenter study of [-2]pro-prostate specific antigen combined with prostate specific antigen and free prostate specific antigen for prostate cancer detection in the 2.0 to 10.0 ng/ml prostate specific antigen range. *J Urol*. Elsevier; 2011 May;185(5):1650-5.
141. Bussemakers MJ, van Bokhoven A, Verhaegh GW, Smit FP, Karthaus HF, Schalken JA, et al. DD3: a new prostate-specific gene, highly overexpressed in prostate cancer. *Cancer Res*. 1999 Dec 1;59(23):5975-9.
142. Hessels D, Klein Gunnewiek JMT, van Oort I, Karthaus HFM, van Leenders GJL, van Balken B, et al. DD3(PCA3)-based molecular urine analysis for the diagnosis of prostate cancer. *Eur Urol*. 2003 Jul;44(1):8-15-discussion15-6.
143. Auprich M, Bjartell A, Chun FK-H, la Taille de A, Freedland SJ, Haese A, et al. Contemporary role of prostate cancer antigen 3 in the management of prostate cancer. *Eur Urol*. 2011 Nov;60(5):1045-54.

144. Sokoll LJ, Ellis W, Lange P, Noteboom J, Elliott DJ, Deras IL, et al. A multicenter evaluation of the PCA3 molecular urine test: pre-analytical effects, analytical performance, and diagnostic accuracy. *Clin Chim Acta*. 2008 Mar;389(1-2):1-6.
145. Haese A, la Taille de A, Van Poppel H, Marberger M, Stenzl A, Mulders PFA, et al. Clinical utility of the PCA3 urine assay in European men scheduled for repeat biopsy. *Eur Urol*. 2008 Nov;54(5):1081-8.
146. Gittelman MC, Hertzman B, Bailen J, Williams T, Koziol I, Henderson RJ, et al. PCA3 molecular urine test as a predictor of repeat prostate biopsy outcome in men with previous negative biopsies: a prospective multicenter clinical study. *J Urol*. Elsevier; 2013 Jul;190(1):64-9.
147. Luo Y, Gou X, Huang P, Mou C. The PCA3 test for guiding repeat biopsy of prostate cancer and its cut-off score: a systematic review and meta-analysis. *Asian J Androl*. 2014 May;16(3):487-92.
148. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Prostate Cancer Early Detection. Version 2.2017 - September 15, 2017. Carroll PR, Parsons JK, Andriole G, Bahnson R, Castle EP, Catalona WJ, et al. 2017 Sep 15;:1-59. [Zugriff am 01.10.2017]
URL:https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate_detection.pdf
149. Carter HB, Albertsen PC, Barry MJ, Etzioni R, Freedland SJ, Greene KL, et al. Early Detection of Prostate Cancer: AUA Guideline. *J Urol*. Elsevier; 2013 Aug;190(2):419-26.
150. Robert Koch-Institut (Hrsg.) (2010)
Verbreitung von Krebserkrankungen in Deutschland. Entwicklung der Prävalenzen zwischen 1990 und 2010. Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes. RKI, Berlin, 2010
[Zugriff am 17.11.2015].
URL: http://www.krebsdaten.de/Krebs/SharedDocs/Downloads/Krebspraevalenz.pdf?__blob=publicationFile
151. Zentrum für Krebsregisterdaten - Datenbankabfrage
[Zugriff am 17.11.2015].
URL: http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html
152. Krebs in Deutschland 2009/2010.
9. Ausgabe. Robert-Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg). Berlin, 2013.
[Zugriff am 16.11.2015].

URL: http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/vergangene_ausgaben/downloads/krebs_in_deutschland_9.pdf?__blob=publicationFile

153. la Taille de A, Irani J, Graefen M, Chun F, de Reijke T, Kil P, et al. Clinical evaluation of the PCA3 assay in guiding initial biopsy decisions. J Urol. 2011 Jun;185(6):2119-25.
154. Rabbani F, Stroumbakis N, Kava BR, Cookson MS, Fair WR. Incidence and clinical significance of false-negative sextant prostate biopsies. J Urol. 1998 Apr;159(4):1247-50.
155. Svetec D, McCabe K, Peretsman S, Klein E, Levin H, Optenberg S, et al. Prostate rebiopsy is a poor surrogate of treatment efficacy in localized prostate cancer. J Urol. Elsevier; 1998 May;159(5):1606-8.
156. Liss MA, Taylor SA, Batura D, Steensels D, Chayakulkeeree M, Soenens C, et al. Fluoroquinolone resistant rectal colonization predicts risk of infectious complications after transrectal prostate biopsy. J Urol. 2014 Dec 1;192(6):1673-8.
157. Eble JN, International Agency for Research on Cancer. Pathology and Genetics of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs. IARC; 2004. 1 p.
158. Calle EE, Thun MJ, Petrelli JM, Rodriguez C, Heath CW. Body-mass index and mortality in a prospective cohort of U.S. adults. N Engl J Med. 1999 Oct 7;341(15):1097-105.
159. Irlbeck T, Zwißler B, Bauer A. [ASA classification : Transition in the course of time and depiction in the literature]. Anaesthesist. Springer Medizin; 2017 Jan;66(1):5-10.
160. Andriole GL, Guess HA, Epstein JI, Wise H, Kadmon D, Crawford ED, et al. Treatment with finasteride preserves usefulness of prostate-specific antigen in the detection of prostate cancer: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. PLESS Study Group. Proscar Long-term Efficacy and Safety Study. Urology. 1998 Aug;52(2):195-201-discussion201-2.
161. Hill JO, Seidell J. OBESITY: PREVENTING AND MANAGING THE GLOBAL EPEDEMIC. WHO Technical Report Series. 2000 pp. 1-253. Report No.: 894.

162. Mensink GBM, Schienkiewitz A, Haftenberger M, Lampert T, Ziese T, Scheidt-Nave C. [Overweight and obesity in Germany: results of the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1)]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*. 2013 May;56(5-6):786-94.
163. Bosch JLHR, Tilling K, Bohnen AM, Bangma CH, Donovan JL. Establishing normal reference ranges for prostate volume change with age in the population-based Krimpen-study: prediction of future prostate volume in individual men. *Prostate*. 2007 Dec 1;67(16):1816-24.
164. Al-Khalil S, Ibilibor C, Cammack JT, de Riese W. Association of prostate volume with incidence and aggressiveness of prostate cancer. *Res Rep Urol*. 2016;8:201-5.
165. Chen ME, Troncoso P, Johnston D, Tang K, Babaian RJ. Prostate cancer detection: relationship to prostate size. *Urology*. 1999 Apr;53(4):764-8.
166. Andriole GL, Bostwick DG, Brawley OW, Gomella LG, Marberger M, Montorsi F, et al. Effect of dutasteride on the risk of prostate cancer. *N Engl J Med*. 2010 Apr 1;362(13):1192-202.
167. Vidal AC, Howard LE, Moreira DM, Castro-Santamaria R, Andriole GL, Freedland SJ. Obesity increases the risk for high-grade prostate cancer: results from the REDUCE study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2014 Dec;23(12):2936-42.
168. Junker D, Schäfer G, Kobel C, Kremser C, Bektic J, Jaschke W, et al. Comparison of real-time elastography and multiparametric MRI for prostate cancer detection: a whole-mount step-section analysis. *AJR Am J Roentgenol*. 2014 Mar;202(3):W263-9.
169. Barr RG, Cosgrove D, Brock M, Cantisani V, Correas JM, Postema AW, et al. WFUMB Guidelines and Recommendations on the Clinical Use of Ultrasound Elastography: Part 5. Prostate. *Ultrasound Med Biol*. 2017 Jan;43(1):27-48.
170. Varghese T, Ophir J, Krouskop TA. Nonlinear stress-strain relationships in tissue and their effect on the contrast-to-noise ratio in elastograms. *Ultrasound Med Biol*. 2000 Jun;26(5):839-51.
171. Phipps S, Yang THJ, Habib FK, Reuben RL, McNeill SA. Measurement of tissue mechanical characteristics to distinguish between benign and malignant prostatic disease. *Urology*. 2005 Aug;66(2):447-50.

8 Anhang

8.1 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Lokalisationsschema.....	- 86 -
Abbildung 2: Power in Abhängigkeit von r	- 95 -
Abbildung 3: Altersverteilung	- 97 -
Abbildung 4: Verteilung BMI.....	- 98 -
Abbildung 5: Verteilung DRU-Befunde (dichotom)	- 99 -
Abbildung 6: Verteilung DRU-Befunde (3-armig).....	- 99 -
Abbildung 7: Verteilung Prostatavolumen	- 99 -
Abbildung 8: Verteilung Gesamt-PSA-Wert.....	- 100 -
Abbildung 9: Verteilung PSA-Quotient.....	- 100 -
Abbildung 10: Verteilung PSA-Dichte.....	- 101 -
Abbildung 11: Verteilung PCA3-Score	- 101 -
Abbildung 12: Häufigkeit Anzahl an SWE-Biopsien.....	- 103 -
Abbildung 13: Verteilung max. Gleason-Score	- 103 -
Abbildung 14: DR PCa systematische Biopsie	- 104 -
Abbildung 15: DR csPCa systematische Biopsie	- 104 -
Abbildung 16: Anstieg DR durch Kombi-Bx (alle Patienten).....	- 105 -
Abbildung 17: Anstieg DR durch Kombi-Bx (Pat. mit SWE-Bx).....	- 105 -
Abbildung 18: Anstieg DR csPCa durch Kombi-Bx (alle Patienten).....	- 106 -
Abbildung 19: Anstieg DR csPCa durch Kombi-Bx (Pat. mit SWE-Bx).....	- 106 -
Abbildung 20: Verteilung Histologie syst. Bx.....	- 108 -
Abbildung 21: Verteilung GS syst. Bx.....	- 108 -
Abbildung 22: Verteilung Histologie SWE-Bx.....	- 109 -
Abbildung 23: Verteilung GS SWE-Bx.....	- 109 -
Abbildung 24: Vergleich DR systematische vs. SWE-Bx (je Zylinder)	- 109 -
Abbildung 25: ROC-Analyse Gesamt-PSA	- 116 -
Abbildung 26: ROC-Analyse PSA-Quotient	- 117 -
Abbildung 27: ROC-Analyse PSA-Dichte.....	- 118 -

Abbildung 28: ROC-Analyse PCA3-Score	- 121 -
Abbildung 29: Korrelationsmatrix.....	- 127 -
Abbildung 30: Vergleich ROC-Analysen für alle PCa.....	- 129 -
Abbildung 31: Vergleich ROC-Analysen für csPCa	- 129 -
Abbildung 32: Korrelationsmatrix der SWE-positiven Patienten.....	- 132 -
Abbildung 33: Korrelationsmatrix der SWE-negativen Patienten	- 132 -
Abbildung 34: Übersicht fehlende Werte.....	- 173 -

8.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Testgütekriterien der SWE je Patient (alle PCa).....	- 107 -
Tabelle 2: Testgütekriterien der SWE je Patient (csPCa)	- 108 -
Tabelle 3: Testgütekriterien der SWE (je Biopsiezylinder)	- 110 -
Tabelle 4: DR je Lokalisation.....	- 111 -
Tabelle 5: Übereinstimmung SWE- und syst. Biopsie	- 112 -
Tabelle 6: Übereinstimmung Gleason-Score syst. Biopsie und SWE-Biopsie ..	- 112 -
Tabelle 7: Vergleich Upgrading	- 113 -
Tabelle 8: Testgütekriterien DRU	- 115 -
Tabelle 9: Testgütekriterien Gesamt-PSA.....	- 116 -
Tabelle 10: Testgütekriterien PSA-Quotient.....	- 118 -
Tabelle 11: Testgütekriterien PSA-Dichte.....	- 119 -
Tabelle 12: Testgütekriterien Prostatavolumen	- 120 -
Tabelle 13: Testgütekriterien PCA3-Score	- 121 -
Tabelle 14: Testgütekriterien Status Vorbiopsie.....	- 122 -
Tabelle 15: Testgütekriterien „Zuweisung via UKMP“	- 125 -
Tabelle 16: DR nach Zuweiser	- 126 -
Tabelle 17: DR nach Operateur	- 126 -
Tabelle 18: Odds Ratio für PCa und csPCa je nach Ergebnis der SWE	- 131 -
Tabelle 19: Vergleich der Korrelationskoeffizienten	- 133 -
Tabelle 20: Unterschiede der Korrelationskoeffizienten	- 133 -

8.3 Abkürzungsverzeichnis

5-ARI	5 α -Reduktase-Inhibitor
95%-KI	95%-Konfidenzintervall
A	Fläche
ANNA/C-TRUS	Artificial neural net analysis/ computerized transrectal ultrasound
ARFI	Acoustic radiation force impulse imaging
ASA	American Society of Anesthesiologists
ASAP	Atypische kleinazinäre Proliferation
AUC	Fläche unter der Kurve
BMI	Body-Mass-Index
BPH	Benigne Prostatahyperplasie
BPSA	Benignes PSA
Bx	Biopsie
CDU	Farbdoppler-Ultraschall
CEUS	Kontrastmittelverstärkter Ultraschall
CI	Konfidenzintervall
COB-TB	MRT-gestützte Biopsie in kognitiver Fusionsbiopsie-Technik
cPSA	Komplexiertes PSA
csPCa	Klinisch signifikantes Prostatakarzinom
DCE	Dynamische Kontrastmittelverstärkung
dK	Development-Kohorte

DR	Detektionsrate
DRU	Digitale rektale Untersuchung
DWI	Diffusionsgewichtete Darstellung
E	Elastizitätsmodul / Young'scher Modul
F	Kraft
fPSA	Freies PSA
FUS-TB	MRT-gestützte Biopsie in computergestützter Fusionsbiopsie-Technik
G	Scherungsmodul
HGPIN	Hochgradige prostatiche intraepitheliale Neoplasie
hK	Humanes Kallikrein
ICC	Intraklassen-Korrelationskoeffizient
IQR	Interquartilsabstand
K	Kompressionsmodul
K-Gr.	Kontrollgruppe
komBx	Kombinationsbiopsie
kUS	Konventioneller Ultraschall
l	Länge
MI	Mechanischer Index
mpMRT	Multiparametrische Magnetresonanztomographie
MRI-Bx	MRT-gestützte Biopsie
MRI-TB	MRT-gestützte Biopsie in "in-bore"-Technik

MRSI	Magnetresonanz-Spektroskopie
MRT-Gr.	MRT-Gruppe
NPV	Negativer Vorhersagewert
OP	Operateur
OR	Odds Ratio
PAP	Prostata-spezifische saure Phosphatase
PCa	Prostatakarzinom
PDU	Powerdoppler-Ultraschall
PHS	Prostata-Histoscanning
PIN	Prostatische intraepitheliale Neoplasie
PPV	Positiver Vorhersagewert
PSA	Prostata-spezifisches Antigen
PSA-D	PSA-Dichte
PSA-DT	PSA-Verdopplungszeit
PSA-Q	fPSA/PSA-Quotient
PSA-V	PSA-Anstiegsgeschwindigkeit
pSWE	Point shear-wave elastography
PZ	Periphere Zone
R	Niedrigste Steifigkeit des Gewebes je Patient
r	Spearman'scher Korrelationskoeffizienten
ROC	Receiver Operating Characteristic
ROI	Region of interest

rPVE	Radikale Prostatovesikulektomie
RTE	Real-time elastography
S	Mittlere Steifigkeit des Gewebes je Sektor
SD	Standardabweichung
SE	Strain elastography
SRI	Strain-rate imaging
SWE	Scherwellenelastographie
sysBx	Systematische Biopsie
τ	Rangkorrelationskoeffizient " <i>Kendalls Tau</i> "
TE	Transient elastography
TI	Thermischer Index
TRUS	Transrektaler Ultraschall
TRUS-Bx	TRUS-gestützte Biopsie
TZ	Transitionalzone
UKMP	Urologische Klinik München-Planegg
US	Ultraschall
v	Schiefe (einer Verteilung von Merkmalen)
vK	Validation-Kohorte
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten
ε	Dehnung (<i>Epsilon</i>)
σ	Spannung (<i>Sigma</i>)

8.4 Zusammenfassung

An der urologischen Klinik München Planegg wurde über einen Zeitraum von 4 Jahren (12/2011 – 11-2015) Patienten mit dem klinischen Verdacht auf ein Prostatakarzinom (PCa) angeboten, im Rahmen einer transrektalen Prostatabiopsie zusätzlich eine Scherwellenelastographie (SWE) der Prostata durchführen zu lassen, und bei auffälligem Befund zusätzliche gezielte Biopsien aus den verdächtigen Arealen entnehmen zu lassen. Im Rahmen dieser Studie wurden retrospektiv 153 Patienten identifiziert, die eine zusätzliche SWE erhielten, 100 Patienten hatten einen auffälligen Befund und erhielten somit eine zusätzliche gezielte Biopsie.

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war es, die diagnostische Stärke bzw. den zusätzlichen Nutzen der SWE zu evaluieren. Des Weiteren sollte der Zusammenhang zwischen Karzinomnachweis, Ergebnis der SWE und begleitenden Faktoren untersucht werden. Zu diesen Faktoren zählen Alter, Tastbefund, PSA-Wert, PSA-Derivate wie fPSA/PSA-Quotient, PSA-Dichte, der PCA-3-Score, Body-Mass-Index und der Status der Vorbiopsie.

Um den Nutzen zu evaluieren, wurde zum einen untersucht, ob mit Hilfe der SWE die patientenbezogene Detektionsrate (DR) für ein PCa, bzw. für ein klinisch signifikantes PCa (csPCa), signifikant erhöht werden konnte. Ein csPCa lag vor, wenn der max. Gleason-Score (GS) > 6 , der PSA-Wert > 10 ng/ml und/oder die Anzahl der befallenen Stanzzyylinder > 2 lagen. Zum anderen wurde untersucht, ob die DR je Biopsiezyylinder für die SWE-gesteuerten Zylinder signifikant über jenen der systematischen Biopsie lag.

Die Auswertung ergab, dass die Steigerung der DR je Patient für ein PCa mit Werten von 2,0% für das gesamte Kollektiv, bzw. von 3,0% für die Patienten die einen auffälligen Befund der SWE aufwiesen, nicht signifikant gesteigert werden konnte. Die analogen Werte für ein csPCa lagen bei 1,3% bzw. 2,0% und waren ebenfalls statistisch nicht signifikant.

Die Auswertung je Biopsiezylinder ergab eine DR von 13,3% für die systematischen Biopsien und von 11,4% für die SWE-Biopsien, der Unterschied war ebenfalls statistisch nicht signifikant.

Des Weiteren wurde untersucht, ob ein auffälliger Befund der SWE ein Prädiktor für den Nachweis eines PCa bzw. eines csPCa war. Dazu wurde eine logistische Regressionsanalyse durchgeführt und das Ergebnis der SWE als unabhängige Variable und das Ergebnis der Biopsie als abhängige Variable betrachtet. Die berechnete Odds Ratio (OR) lag bei $OR = 0,993$ für das PCa und bei $OR = 0,922$ für das csPCa, die jeweiligen 95%-Konfidenzintervalle enthielten der Wert 1. Somit konnte nicht gezeigt werden, dass das Ergebnis der SWE ein geeigneter Prädiktor für den Nachweis eines PCa bzw. csPCa war.

Im Rahmen der logistischen Regressionsanalyse wurde zudem nach den o.g. begleitenden Faktoren adjustiert, auch dabei zeigte sich kein Unterschied zwischen den SWE-positiven und SWE-negativen Probanden. Ferner wurde eine Korrelationsanalyse der genannten Faktoren mit dem GS getrennt nach dem Ergebnis der SWE durchgeführt. Auch dabei waren keine signifikanten Unterschiede der SWE-positiven und der SWE-negativen Gruppe erkennbar. Es somit konnte kein Zusammenhang zwischen einem der genannten Faktoren, dem SWE-Status und dem Biopsieergebnis gezeigt werden.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass in der vorliegenden Studie kein zusätzlicher Nutzen für die Anwendung der SWE im Rahmen der primären Detektion eines PCa bzw. eines csPCa gezeigt werden konnte.

8.5 Lebenslauf

PERSÖNLICHE DATEN

Name	Roland Manfred Lang
Adresse	Ludwig-Thoma-Str. 9 83646 Bad Tölz
Geburtsdatum	18.01.1977
Geburtsort	München
Familienstand	verheiratet, 2 Kinder

SCHULAUSBILDUNG/ZIVILDIENT

1983 - 1996	Volksschule Egling, Gymnasium Bad Tölz Abitur mit Abschlussnote 2,4
1996 - 1997	Zivildienst im Rettungsdienst des BRK Bad Tölz

HOCHSCHULAUSBILDUNG

09/1997 - 05/2004	Studium der Humanmedizin
09/1997 - 09/1999	LMU München
10/1999 - 03/2003	Universität Leipzig
04/2003 - 05/2004	LMU München
09/1999	Physikum
08/2000	1. Staatsexamen
09/2002	2. Staatsexamen
05/2004	3. Staatsexamen

BERUFLICHE LAUFBAHN

10/2004	Approbation als Arzt
11/2004 - 04/2005	Abteilung für Allgemein- und Unfallchirurgie Krankenhaus Oberstdorf, CA Dr. med. E. Rössel
04/2005 - 06/2007	Klinik für Urologie, Klinikum Landshut CA Prof. Asocia/Oradea Dr. med. K.H. Rothenberger
seit 07/2007	Urologische Klinik München-Planegg CÄ Prof. Dr. med. M. Kriegmair und Dr. med. R. Oberneder
09/2012	Anerkennung zum Facharzt für Urologie

8.6 Eidesstattliche Versicherung

Eidesstattliche Versicherung

Lang, Roland Manfred

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

**Nutzen der Scherwellenelastographie (SWE) zur Detektion des Prostatakarzinoms
an einem urologischen Zuweiserzentrum**

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

Planegg, 20.02.2019

Ort, Datum

Roland Manfred Lang

Unterschrift Doktorandin/Doktorand